

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



10/531661



(43) 国際公開日
2004 年 4 月 29 日 (29.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/035581 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/20,
471/10, A61K 31/527, A61P 11/06, 17/00, 11/00, 13/12,
1/16, 19/02, 29/00, 17/06, 27/06, 27/02, 9/00, 25/00, 1/04,
31/00, 3/10, 37/00, 37/06, 35/04, 31/18, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2002/010828

(22) 国際出願日: 2002 年 10 月 18 日 (18.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 巾下 広
(HABASHITA, Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 高岡 義和
(TAKAOKA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 柴山 史朗
(SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式
社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

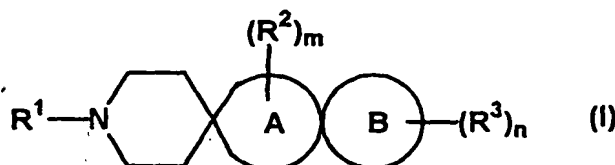
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SPIROHETEROCYCLIC DERIVATIVE COMPOUNDS AND DRUGS COMPRISING THE COMPOUNDS AS THE
ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: スピロ複素環誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤



(57) Abstract: Spiroheterocyclic derivative
compounds represented by the general
formula (I), a process for producing the
same, and drugs containing the same as the
active ingredient: (I) wherein R¹ represents
H, alkyl, alkenyl, etc.; R² represents keto,
thioketo, alkyl, etc.; R³ represents alkyl,
alkenyl, etc.; and the rings AB form a fused
bicycle or a spirocycle. Because of inhibiting

the effects of chemokine/chemokine receptor, the compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or
treating various inflammatory diseases, allergic diseases, immune suppression, cancer metastasis prevention and acquired immune
deficiency syndrome.

[続葉有]

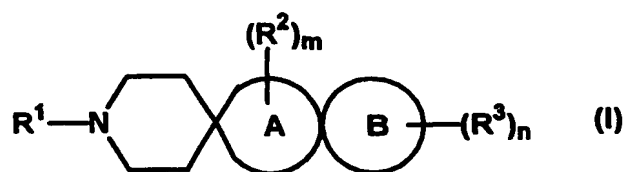
BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/035581 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、 R^1 はH、アルキル、アルケニル等； R^2 はケト、チオケト、アルキル等； R^3 はアルキル、アルケニル等；AB環は縮合二環、スピロ環)で示されるスピロ複素環誘導体化合物、その製造方法、およびそれらを有効成分として含有する薬剤。

一般式 (I) で示される化合物は、ケモカイン／ケモカイン受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患、アレルギー疾患、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療に有用である。

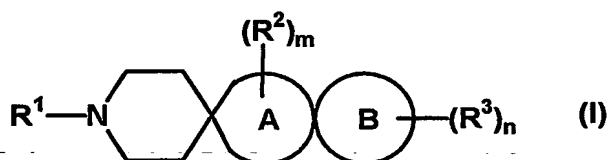
明 細 書

スピロ複素環誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤

5 技術分野

本発明は、スピロ複素環誘導体化合物、およびそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)



- 10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるスピロ複素環誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシド、それらの非毒性塩、それらの製造方法、およびそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15 背景技術

- ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わる
- 20 と考えられている。

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞

が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NKT細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 β 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない [J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999)]。

MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (P.acnes+LPS) において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF α 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した [J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998)]。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する

好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した [J. Immunology, 163, 403 (1999)]。

MCP-1 とその受容体である CCR2 は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗 MCP-1 抗体は、ラット抗 Th y 1. 1 抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マクロファージの浸潤に対する抑制効

5 果を示した [Kidney Int., 51, 770 (1997)]。

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

10 ヒト免疫不全ウイルス（以下、HIV と略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（AIDS）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞である CD4 陽性細胞に HIV の感染が一度成立すると、HIV は患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司る T 細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

20 現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（１）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与による HIV の増殖抑制、（２）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

HIV は、免疫系の中樞を司るヘルパー T 細胞に主に感染する。その際、T 細胞の膜上に発現している膜蛋白 CD4 を利用することは、1985 年より知られている [Cell, 52, 631 (1985)]。CD4 分子は 433 個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパー T 細胞以外にマクロファージ、一部の B 細胞、血

管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD 4 分子のみでは HIV の感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIV が細胞に感染する際にかかわる CD 4 分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

1996 年になって、CD 4 分子以外の HIV 感染にかかわる因子として Fusin という細胞膜蛋白が同定された [Science, 272, 872 (1996)]。この Fusin 分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1 : SDF-1 と略する。) の受容体 (すなわち、CXCR 4 である) であることが証明された。更に、インビトロで SDF-1 が、T 細胞指向性 (X 4) HIV の感染を特異的に抑制することも証明された [Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996)]。すなわち、SDF-1 が HIV より先に CXCR 4 に結合することによって、HIV が細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIV の感染が阻害されたと考えられる。

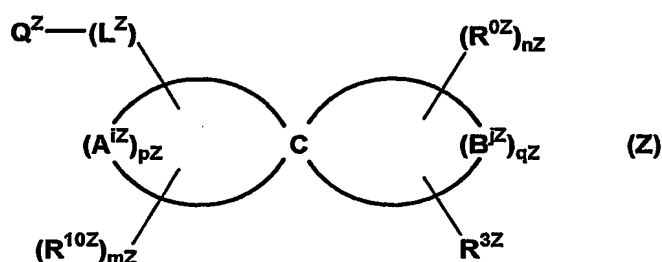
また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β の受容体である CCR 5 も、マクロファージ指向性 (R 5) HIV が感染する際に利用されることが発見された [Science, 272, 1955 (1996)]。

従って、HIV と CXCR 4 や CCR 5 を奪い合うことのできるもの、あるいは HIV ウイルスに結合し、該ウイルスが CXCR 4 や CCR 5 に結合できない状態にさせるものは、HIV 感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV 感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実は CXCR 4 のアンタゴニストであることが示された例もある [Nature Medicine, 4, 72 (1998)]。

以上から、ケモカイン/ケモカイン受容体は、炎症、免疫疾患または HIV 感染に深く関与していると考えられる。例えば、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患 (アレルギー性気管支肺アスペ

- ルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群に関与していると考えられる。

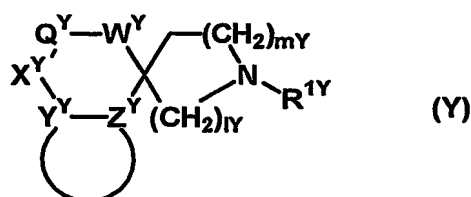
一方、WO97/11940 号明細書には、一般式 (Z)



- (式中、 A^{iZ} および B^{jZ} はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ(ただし、 A^{iZ} の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ少なくとも1個の B^{jZ} は炭素である。)) ;
- A^{iZ} および B^{jZ} によって形成されるスピロ二環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく、
- pZ および qZ はそれぞれ別個に2から6までの数であり、
- mZ は0から pZ までの数であり、
- 15 R^{10Z} は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、
- nZ は0から qZ までの数であり、
- R^{0Z} は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ別個に
- 20 選ばれる非干渉性置換基であり、
- $-(L^Z)-$ は結合であるか、または炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれ

る 1 個から 10 個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり、
 Q^Y は 1 個または 2 個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり、かつ
 R^{3Y} は 1 個または 2 個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。) で示され
 る化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の記載がある。

5 また、WO98/25605 号明細書には、一般式 (Y)



(式中、 mY または lY は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 または 5 を表わし、

R^{1Y} は、水素原子、C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8

10 アルキニル基等を表わし、

W^Y は、単結合、C 1～3 アルキル基、オキソ等で置換した C 1～3 アルキル基等を表わし、

Q^Y は、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-SO_2-$ を表わし、

X^Y は、単結合、C 1～3 アルキル基、オキソ等で置換した C 1～3 アルキル

15 基等を表わし、

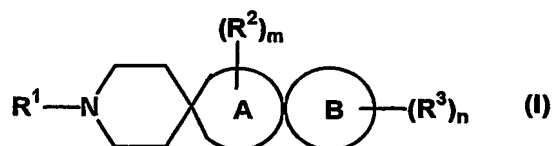
Y^Y-Z^Y 環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリールを表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。) で示される化合物がケモカイン受容体モジュレーターとして有用である旨の記載がある。

20 発明の開示

本発明者らは、種々のケモカイン/ケモカイン受容体の作用を制御する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式 (I) で示されるスピロ複素環誘導体が、本発明の目的を達成することを見い出し、本発明を完成した。

本発明は、

i) 一般式 (I)



[式中、 R^1 は、

- 5 (1)水素原子、
- (2)C 1～18アルキル基、
- (3)C 2～18アルケニル基、
- (4)C 2～18アルキニル基、
- (5)–COR⁶、
- 10 (6)–CONR⁷R⁸、
- (7)–COOR⁹、
- (8)–SO₂R¹⁰、
- (9)–COCOR¹¹、
- (10)–CONR¹²COR¹³、
- 15 (11)C y c l、または
- (12)(a)ハロゲン原子、(b)–CONR⁷R⁸、(c)–COOR⁹、(d)–OR¹⁴、(e)–SR¹⁵、(f)–NR¹⁶R¹⁷、(g)–NR¹⁸COR¹⁹、(h)–SO₂NR²⁰R²¹、(i)–OCOR²²、(j)–NR²³SO₂R²⁴、(k)–NR²⁵COOR²⁶、(l)–NR²⁷CONR²⁸R²⁹、(m)C y c l、(n)ケト基および(o)–N(SO₂R²⁴)₂から任意に選択される1～5個の基によって置換された、C 1～18アルキル基、C 2～18アルケニル基またはC 2～18アルキニル基を表わし、 $R^6 \sim R^9$ 、 $R^{11} \sim R^{21}$ 、 R^{23} 、 R^{25} および $R^{27} \sim R^{29}$ はそれぞれ独立して、
- (1)水素原子、
- (2)C 1～8アルキル基、

- (3) C₂～8アルケニル基、
 (4) C₂～8アルキニル基、
 (5) Cyc₁、または
 (6)(a) Cyc₁、(b)ハロゲン原子、(c)–OR³⁰、(d)–SR³¹、(e)–NR³²R³³、
 5 (f)–COOR³⁴、(g)–CONR³⁵R³⁶、(h)–NR³⁷COR³⁸、(i)–NR³⁹SO₂R⁴⁰および(j)–N(SO₂R⁴⁰)₂から任意に選択される1～5個の基によって置換された、C₁～8アルキル基、C₂～8アルケニル基、またはC₂～8アルキニル基を表わすか、
 R⁷とR⁸、R²⁰とR²¹、R²⁸とR²⁹は一緒になって、各々(1)C₂～6アル
 10 キレン基、(2)–(C₂～6アルキレン基)–O–(C₂～6アルキレン基)–、(3)–(C₂～6アルキレン基)–S–(C₂～6アルキレン基)–、または(4)–(C₂～6アルキレン基)–NR¹⁹⁵–(C₂～6アルキレン基)–を表わし、
 R¹⁹⁵は、水素原子、C₁～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基に
 15 よって置換されたC₁～8アルキル基を表わし、
 R¹⁰、R²²、R²⁴およびR²⁶はそれぞれ独立して、
 (1)C₁～8アルキル基、
 (2)C₂～8アルケニル基、
 (3)C₂～8アルキニル基、
 20 (4)Cyc₁、または
 (5)(a)Cyc₁、(b)ハロゲン原子、(c)–OR³⁰、(d)–SR³¹、(e)–NR³²R³³、
 (f)–COOR³⁴、(g)–CONR³⁵R³⁶、(h)–NR³⁷COR³⁸、(i)–NR³⁹SO₂R⁴⁰および(j)–N(SO₂R⁴⁰)₂から任意に選択される1～5個の基によって置換された、C₁～8アルキル基、C₂～8アルケニル基、また
 25 はC₂～8アルキニル基を表わし、
 R³⁰～R³⁷およびR³⁹は、それぞれ独立して、水素原子、C₁～8アルキル

基、C y c 1、またはC y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、

R³⁵とR³⁶は一緒になって、(1)C 2～6アルキレン基、(2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)－、(3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)－、または(4)－(C 2～6アルキレン基)－NR¹⁹⁶－(C 2～6アルキレン基)－を表わし、

R¹⁹⁶は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R³⁸およびR⁴⁰はそれぞれ独立して、C 1～8アルキル基、C y c 1、またはC y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

C y c 1は、C 3～15の単環炭素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ炭素環、または1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環複素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環を表わし、

C y c 1は1～5個のR⁵¹によって置換されていてもよく、

R⁵¹は、

- (1)C 1～8アルキル基、
- (2)C 2～8アルケニル基、
- (3)C 2～8アルキニル基、
- (4)ハロゲン原子、
- (5)ニトロ基、
- (6)トリフルオロメチル基、
- (7)トリフルオロメトキシ基、
- (8)シアノ基、
- (9)ケト基、
- (10)C y c 2

- (11) —OR⁵²、
 (12) —SR⁵³、
 (13) —NR⁵⁴R⁵⁵、
 (14) —COOR⁵⁶、
 5 (15) —CONR⁵⁷R⁵⁸、
 (16) —NR⁵⁹COR⁶⁰、
 (17) —SO₂NR⁶¹R⁶²、
 (18) —OCOR⁶³、
 (19) —NR⁶⁴SO₂R⁶⁵、
 10 (20) —NR⁶⁶COOR⁶⁷、
 (21) —NR⁶⁸CONR⁶⁹R⁷⁰、
 (22) —B (OR⁷¹)₂、
 (23) —SO₂R⁷²、
 (24) —N (SO₂R⁷²)₂、または
 15 (25)(a)ハロゲン原子、(b)Cyc₂、(c)—OR⁵²、(d)—SR⁵³、(e)—NR⁵⁴
 R⁵⁵、(f)—COOR⁵⁶、(g)—CONR⁵⁷R⁵⁸、(h)—NR⁵⁹COR⁶⁰、(i)—
 SO₂NR⁶¹R⁶²、(j)—OCOR⁶³、(k)—NR⁶⁴SO₂R⁶⁵、(l)—NR⁶⁶C
 OOR⁶⁷、(m)—NR⁶⁸CONR⁶⁹R⁷⁰、(n)—B (OR⁷¹)₂、(o)—SO₂R⁷²、
 (p)—N (SO₂R⁷²)₂および(q)ケト基から任意に選択される1～5個の
 20 基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、また
 はC2～8アルキニル基を表わし、
 R⁵²～R⁶²、R⁶⁴、R⁶⁶およびR⁶⁸～R⁷¹はそれぞれ独立して、(1)水素原
 子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、(4)C2～8アルキニ
 ル基、(5)Cyc₂、または(6)Cyc₂、—OR⁷³、—COOR⁷⁴、または—
 25 NR⁷⁵R⁷⁶によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、
 またはC2～8アルキニル基を表わすか、

R^{57} と R^{68} 、 R^{61} と R^{62} 、 R^{69} と R^{70} は一緒になって、(1)C 2～6アルキレン基、(2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)－、(3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)－、または(4)－(C 2～6アルキレン基)－NR¹⁹⁷－(C 2～6アルキレン基)－を表

5 わし、

R¹⁹⁷は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R^{63} 、 R^{65} 、 R^{67} および R^{72} はそれぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)C y c 2、または(5)

10 C y c 2、－OR⁷³、－COOR⁷⁴、または－NR⁷⁵R⁷⁶によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R^{73} ～ R^{76} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキル基、C y c 2、またはC y c 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

15 C y c 2はC y c 1と同じ意味を表わし、C y c 2は1～5個のR⁷⁷によって置換されていてもよく、

R⁷⁷は、

(1)C 1～8アルキル基、

(2)ハロゲン原子、

20 (3)ニトロ基、

(4)トリフルオロメチル基、

(5)トリフルオロメトキシ基、

(6)シアノ基、

(7)－OR⁷⁸、

25 (8)－NR⁷⁹R⁸⁰、

(9)－COOR⁸¹、

- (10) $-SR^{82}$ 、
 (11) $-CONR^{83}R^{84}$ 、
 (12) C 2 ～ 8 アルケニル基、
 (13) C 2 ～ 8 アルキニル基、
 5 (14) ケト基、
 (15) C y c 6、
 (16) $-NR^{161}COR^{162}$ 、
 (17) $-SO_2NR^{163}R^{164}$ 、
 (18) $-OCOR^{165}$ 、
 10 (19) $-NR^{166}SO_2R^{167}$ 、
 (20) $-NR^{168}COOR^{169}$ 、
 (21) $-NR^{170}CONR^{171}R^{172}$ 、
 (22) $-SO_2R^{173}$ 、
 (23) $-N(SO_2R^{167})_2$ 、または
 15 (24)(a) ハロゲン原子、(b) $-OR^{78}$ 、(c) $-NR^{79}R^{80}$ 、(d) $-COOR^{81}$ 、(e) $-SR^{82}$ 、(f) $-CONR^{83}R^{84}$ 、(g) ケト基、(h) C y c 6、(i) $-NR^{161}COR^{162}$ 、(j) $-SO_2NR^{163}R^{164}$ 、(k) $-OCOR^{165}$ 、(l) $-NR^{166}SO_2R^{167}$ 、(m) $-NR^{168}COOR^{169}$ 、(n) $-NR^{170}CONR^{171}R^{172}$ 、(o) $-SO_2R^{173}$ および (p) $-N(SO_2R^{167})_2$ から任意に選択される基によって置換
 20 された、C 1 ～ 8 アルキル基、C 2 ～ 8 アルケニル基、または C 2 ～ 8 アルキニル基を表わし、
 $R^{78} \sim R^{84}$ 、 $R^{161} \sim R^{164}$ 、 R^{166} 、 R^{168} および $R^{170} \sim R^{172}$ はそれぞれ
 独立して、(a) 水素原子、(b) C 1 ～ 8 アルキル基、(c) C 2 ～ 8 アルケニル基、
 (d) C 2 ～ 8 アルキニル基、(e) C y c 6、(f) C y c 6、 $-OR^{174}$ 、 $-COO$
 25 R^{175} 、 $-NR^{176}R^{177}$ 、または $-CONR^{178}R^{179}$ によって置換された C
 1 ～ 8 アルキル基、C 2 ～ 8 アルケニル基、または C 2 ～ 8 アルキニル基を

表わすか、

R^{83} と R^{84} 、 R^{163} と R^{164} 、 R^{171} と R^{172} は一緒になって、(1)C 2～6アルキレン基、(2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)－、(3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)－、または(4)－(C 2～6アルキレン基)－NR¹⁹⁸－(C 2～6アルキレン基)－を表わし、

R^{198} は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R^{165} 、 R^{167} 、 R^{169} および R^{173} はそれぞれ独立して、(a)C 1～8アルキル基、(b)C 2～8アルケニル基、(c)C 2～8アルキニル基、(d)Cyc 6、または(e)Cyc 6、－OR¹⁷⁴、－COOR¹⁷⁵、－NR¹⁷⁶R¹⁷⁷、または－CONR¹⁷⁸R¹⁷⁹によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R^{174} ～ R^{177} はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)Cyc 6、または(4)Cyc 6によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、

R^{178} と R^{179} は一緒になって、(1)C 2～6アルキレン基、(2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)－、(3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)－、または(4)－(C 2～6アルキレン基)－NR¹⁹⁹－(C 2～6アルキレン基)－を表わし、

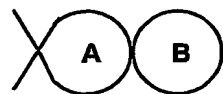
R^{199} は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

Cyc 6は、C 3～8の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わし、Cyc 6は1～5個の R^{180} によって置換されていてもよく、 R^{180} は、

- (1) C 1 ～ 8 アルキル基、
 (2) ハロゲン原子、
 (3) ニトロ基、
 (4) トリフルオロメチル基、
 5 (5) トリフルオロメトキシ基、
 (6) シアノ基、
 (7) $-OR^{181}$ 、
 (8) $-NR^{182}R^{183}$ 、
 (9) $-COOR^{184}$ 、
 10 (10) $-SR^{185}$ 、または
 (11) $-CONR^{186}R^{187}$ を表わし

$R^{181} \sim R^{187}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1 ～ 8 アルキル基、(3)フェニル基、または(4)フェニル基によって置換されたC 1 ～ 8 アルキル基を表わすか、

- 15 R^{182} と R^{183} 、 R^{186} と R^{187} は一緒になって、(1)C 2 ～ 6 アルキレン基、
 (2) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-O-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、(3) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-S-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、または(4) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-NR^{200}-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ を表わし、
 R^{200} は、水素原子、C 1 ～ 8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基に
 20 よって置換されたC 1 ～ 8 アルキル基を表わし、



- は、A環とB環が (i) 共有原子 2 個で結合する縮合二環、
 または (ii) スピロ結合するスピロ環を表わし、
 A環は (i) C 5、6 の飽和あるいは一部飽和の炭素環、または (ii) 窒素原子、
 酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれる 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 5
 25 または 6 員の飽和あるいは一部飽和の複素環を表わし、

B環は (i) C 4～7 の飽和あるいは一部飽和の炭素環、または (ii) 窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含有する 4～7 員の飽和あるいは一部飽和の複素環を表わし、

R²は、

- 5 (1)ケト基、
- (2)チオケト基、
- (3)C 1～8 アルキル基、
- (4)C 2～8 アルケニル基、
- (5)C 2～8 アルキニル基、
- 10 (6)–OR⁹⁰、
- (7)C y c 3、または
- (8)(a)ハロゲン原子、(b)–OR⁹⁰、(c)–SR⁹¹、(d)–NR⁹²R⁹³、(e)–COOR⁹⁴、(f)–CONR⁹⁵R⁹⁶、(g)–NR⁹⁷COR⁹⁸、(h)–SO₂NR⁹⁹R¹⁰⁰、(i)–OCOR¹⁰¹、(j)–NR¹⁰²SO₂R¹⁰³、(k)–NR¹⁰⁴COOR¹⁰⁵、
- 15 (l)–NR¹⁰⁶CONR¹⁰⁷R¹⁰⁸、(m)C y c 3、(n)ケト基および(o)–N(SO₂R¹⁰³)₂から任意に選択された基によって置換された、C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基またはC 2～8 アルキニル基を表わし、
- R⁹⁰～R¹⁰⁰、R¹⁰²、R¹⁰⁴およびR¹⁰⁶～R¹⁰⁸はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8 アルキル基、(3)C 2～8 アルケニル基、(4)C 2～8 アルキニル基、(5)C y c 3、または(6)C y c 3によって置換されたC 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、またはC 2～8 アルキニル基を表わすか、
- 20 R⁹⁵とR⁹⁶、R⁹⁹とR¹⁰⁰、R¹⁰⁷とR¹⁰⁸は一緒になって、(1)C 2～6 アルキレン基、(2)–(C 2～6 アルキレン基)–O–(C 2～6 アルキレン基)–、(3)–(C 2～6 アルキレン基)–S–(C 2～6 アルキレン基)–、または(4)–(C 2～6 アルキレン基)–NR²⁰²–(C 2～6 アルキレン基)–を表わし、
- 25

R^{202} は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R^{101} 、 R^{103} および R^{105} はそれぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、または(4)C y c 3または

5 C y c 3によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

C y c 3はC y c 1と同じ意味を表わし、C y c 3は1～5個の R^{109} によって置換されていてもよく、

R^{109} は R^{51} と同じ意味を表わし、

10 R^3 は、

(1)C 1～8アルキル基、

(2)C 2～8アルケニル基、

(3)C 2～8アルキニル基、

(4)–COOR¹²⁰、

15 (5)–CONR¹²¹R¹²²、

(6)C y c 4、

(7)–OR¹²³、

(8)–COR¹³¹、

(9)–SO₂R¹³³、または

20 (10)(a)ハロゲン原子、(b)シアノ基、(c)C y c 4、(d)–COOR¹²⁰、(e)–C

ONR¹²¹R¹²²、(f)–OR¹²³、(g)–SR¹²⁴、(h)–NR¹²⁵R¹²⁶、(i)–N

R¹²⁷COR¹²⁸、(j)–SO₂NR¹²⁹R¹³⁰、(k)–OCOR¹³¹、(l)–NR¹³

²SO₂R¹³³、(m)–NR¹³⁴COOR¹³⁵、(n)–NR¹³⁶CONR¹³⁷R¹³⁸

および(o)ケト基から任意に選択される基によって置換された、C 1～8アル

25 キル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R^{120} ～ R^{130} 、 R^{132} 、 R^{134} 、および R^{136} ～ R^{138} はそれぞれ独立して、

- (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)C y c 4、または(6)C y c 4、ハロゲン原子、 $-OR^{148}$ 、 $-SR^{149}$ 、 $-COOR^{150}$ 、または $-NHCOR^{141}$ によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わすか、
- 5 R^{121} と R^{122} 、 R^{129} と R^{130} 、 R^{137} と R^{138} は一緒になって、(1)C 2～6アルキレン基、(2) $-(C 2\sim 6\text{アルキレン基})-O-(C 2\sim 6\text{アルキレン基})-$ 、(3) $-(C 2\sim 6\text{アルキレン基})-S-(C 2\sim 6\text{アルキレン基})-$ 、または(4) $-(C 2\sim 6\text{アルキレン基})-NR^{202}-(C 2\sim 6\text{アルキレン基})-$ を表わし、
- 10 R^{202} は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、
- R^{131} 、 R^{133} 、および R^{135} はそれぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)C y c 4、または(5)
- 15 C y c 4、ハロゲン原子、 $-OR^{148}$ 、 $-SR^{149}$ 、 $-COOR^{150}$ 、または $-NHCOR^{141}$ によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、
- R^{141} は(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)C y c 4、または(5)C y c 4によって置換されたC 1～8アル
- 20 キル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、
- $R^{148}\sim R^{150}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)C y c 4、または(6)C y c 4によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、
- 25 C y c 4はC y c 1と同じ意味を表わし、C y c 4は1～5個の R^{144} によって置換されていてもよく、

R^{144} は R^{51} と同じ意味を表わし、

mは0～5を表わし、

nは0～5を表わし、

- 5 mが2～5の場合、m個の R^2 は互いに同一でも異なってもよく、nが2～5の場合、n個の R^3 は互いに同一でも異なってもよい。] で示されるスピロ複素環誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、またはそれらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩、
- ii) それらの製造方法、および
- iii) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

- 10 本発明において、C 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体を意味する。

- C 1～18アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、
- 15 トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル基およびそれらの異性体を意味する。

- C 2～8アルケニル基とは、二重結合を1～4個有してもよいC 2～8アルキレン基を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、
- 20 ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- C 2～18アルケニル基とは、二重結合を1～9個、好ましくは1～4個有してもよいC 2～18アルキレン基を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニ
- 25

ル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、
プタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタ
ジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニ
5 デカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ヘキサトリエニ
ル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニ
ル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラ
デカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデ
10 カトリエニル、オクタデカトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げら
れる。

C 2～8アルキニル基とは、三重結合を1～4個有してもよいC 2～8アル
キレン基を意味する。例えば、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、
ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、プタジイニル、ペンタ
ジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリ
15 イニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等
が挙げられる。

C 2～18アルキニル基とは、三重結合を1～9個、好ましくは1～4個
有してもよいC 2～18アルキレン基を意味する。例えば、エチニル、プロ
ピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノ
20 ニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシ
ニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、
プタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタ
ジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニ
ル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサ
25 デカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ヘキサトリイニ
ル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニ

ル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- 5 ハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子が挙げられる。

C 2～6 アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- C 3～15 の単環炭素環、または二環、三環式の縮合あるいはスピロ炭素
- 10 環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、インデン、ナフタレン、インダン、テトラヒドロナフタレン、ビスクロ [3. 3.
- 15 0] オクタン、ビスクロ [4. 3. 0] ノナン、ビスクロ [4. 4. 0] デカン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 3. 1] - 2-ヘプテン、フルオレン、アントラセン等が挙げられる。

- 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または1～3 個の硫黄
- 20 原子を含む3～15 員の単環複素環、または二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環とは、例えば、1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または1～3 個の硫黄原子を含む3～15 員の単環複素環、または二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環アリアル、またはその一部または全部が飽和したものである。

- 25 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または1～3 個の硫黄原子を含む3～15 員の単環複素環、または二環、三環式の縮合あるいはス

ピロ複素環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テ
トラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、
アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイ
ン（チオピラン）、チェピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾ
5 ル、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジ
アジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チ
アジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、
ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェ
ン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、
10 キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチア
ゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、
ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチェピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチ
アジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベン
ゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベ
15 ンゾフラン、ジベンゾチオフェン環等が挙げられる。

前記した1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3
個の硫黄原子を含む3～15員の単環複素環、または二環、三環式の縮合あ
るいはスピロ複素環で、一部または全部飽和したものとしては、ピロリン、
ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、
20 トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロ
ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロ
ヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジ
ン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、
パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒ
25 ドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロ
ジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テト

- ラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、
- 5 テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジ
- 10 アゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベン
- 15 ズチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パ
- 20 ーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒ
- 25 ドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロア

クリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、
5 ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、2, 4, 6-トリオキサスピロ [ビスクロ [3. 3. 0] オクタン-3, 1'-シクロヘキサン]、1, 3-ジオキサラノ [4, 5-g] クロメン、2-オキサビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン環等が挙げられる。

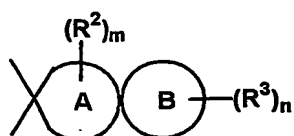
C 3～8の単環式炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、
10 シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環とは、例えば、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものである。

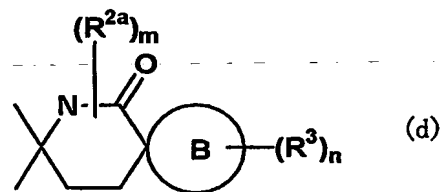
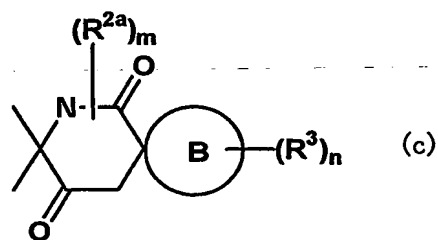
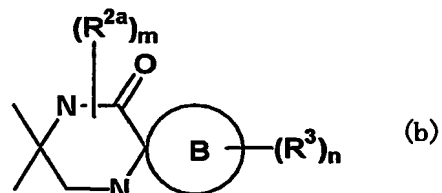
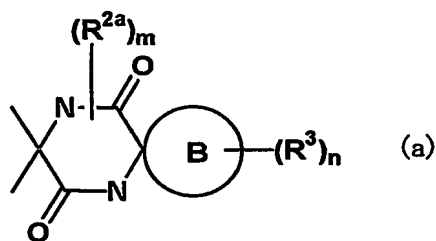
1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。

前記した 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環で、一部または全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロ
5 ジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、
15 ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、
20 パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

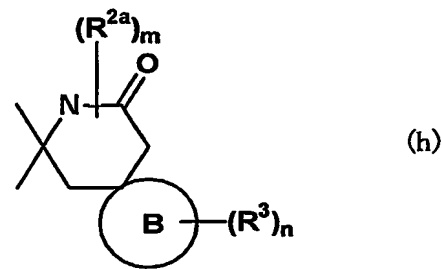
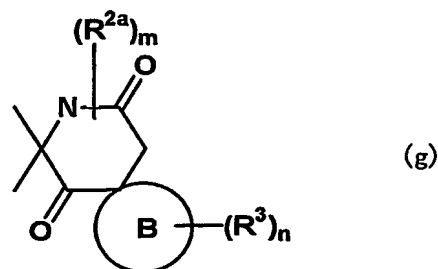
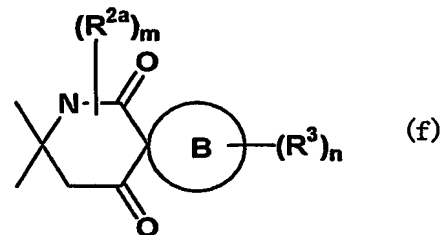
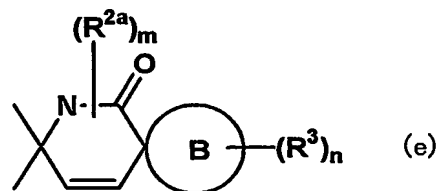
式

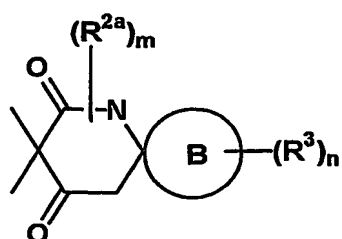


が表わす (i) 共有原子 2 個で結合する縮合二環、または (i i) スピロ結合するスピロ環としては、以下の(a)~(ddd)で示されるものが挙げられる。

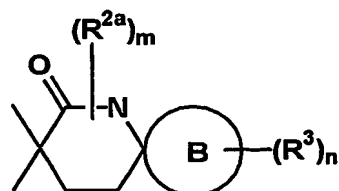


5

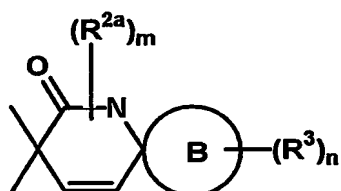




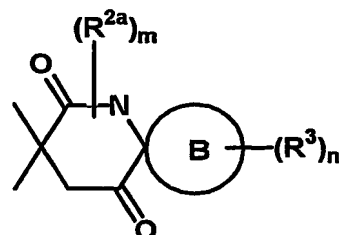
(i)



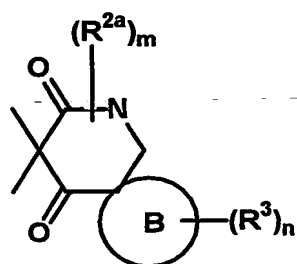
(j)



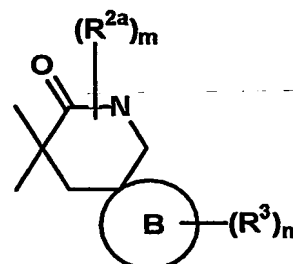
(k)



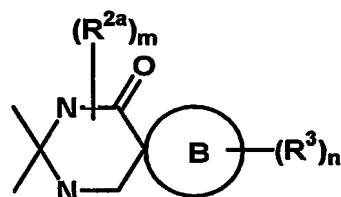
(l)



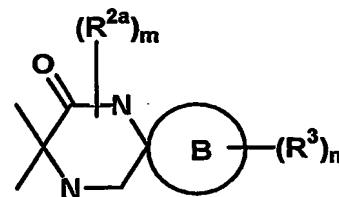
(m)



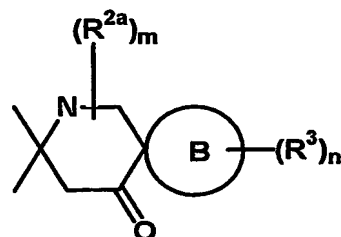
(n)



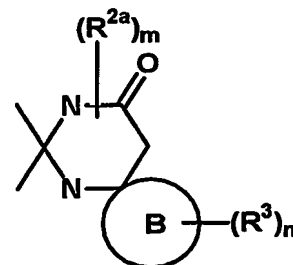
(o)



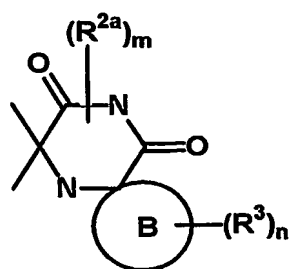
(p)



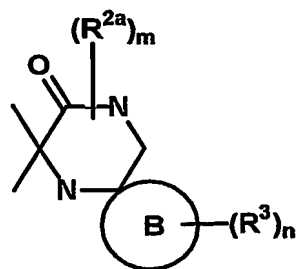
(q)



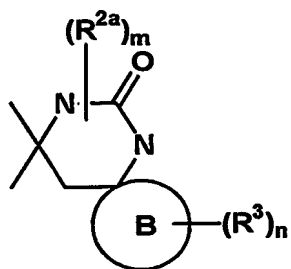
(r)



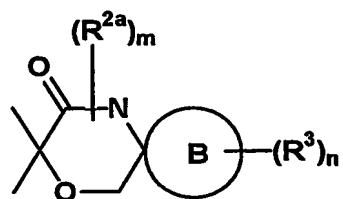
(s)



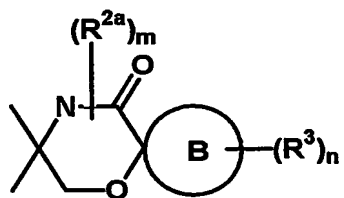
(t)



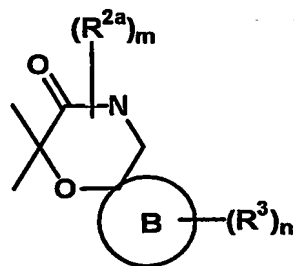
(u)



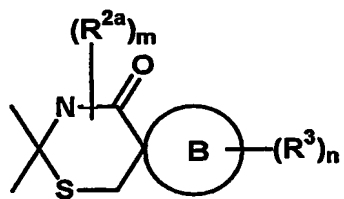
(v)



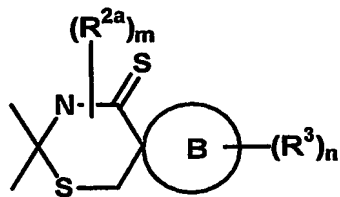
(w)



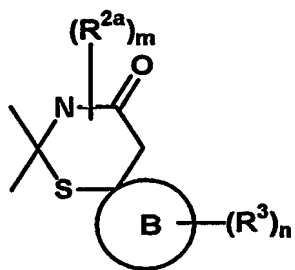
(x)



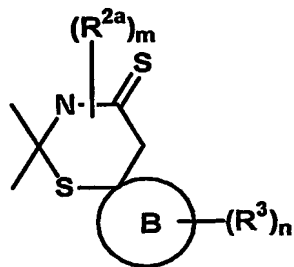
(y)



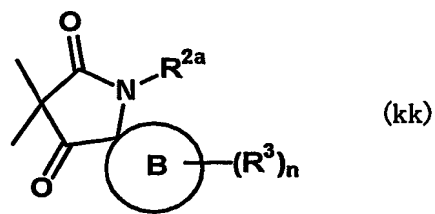
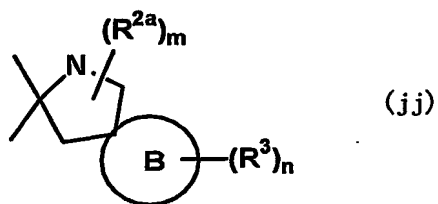
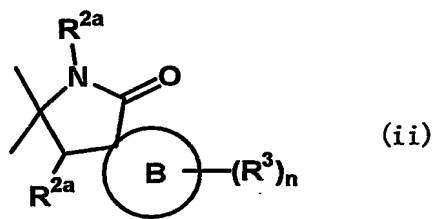
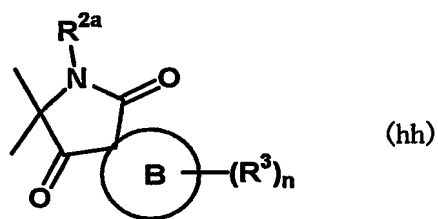
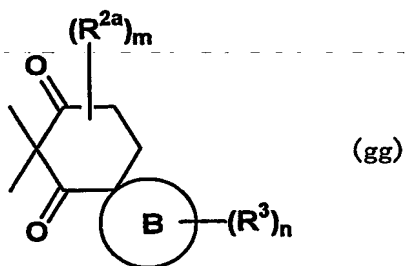
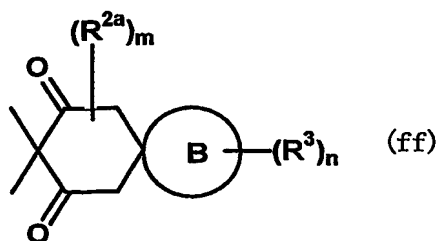
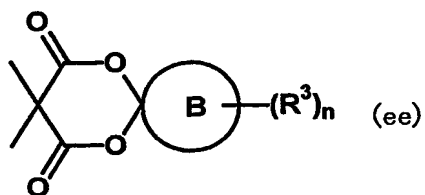
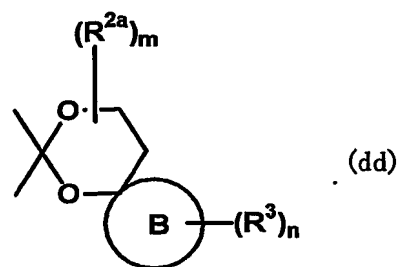
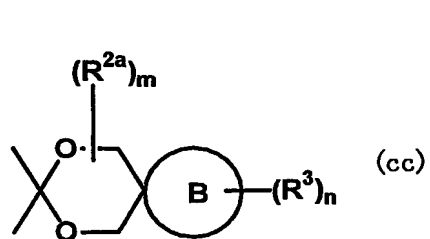
(z)

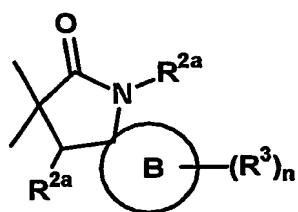


(aa)

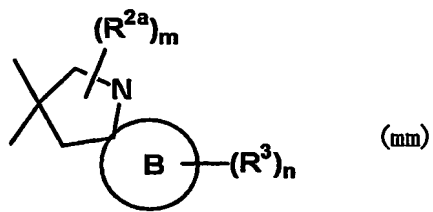


(bb)

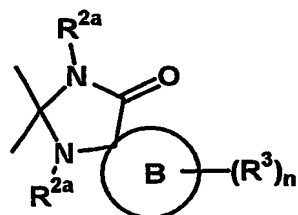




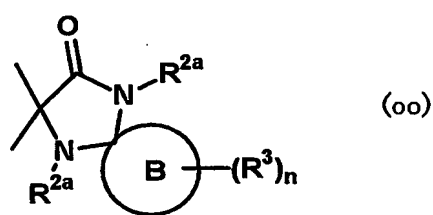
(11)



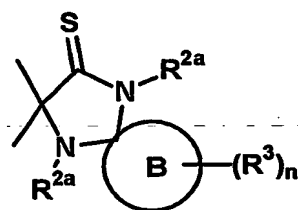
(mm)



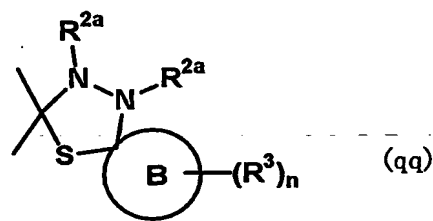
(nn)



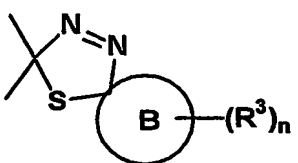
(oo)



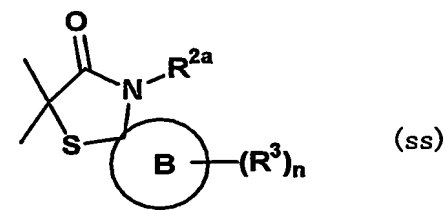
(pp)



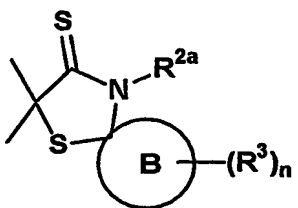
(qq)



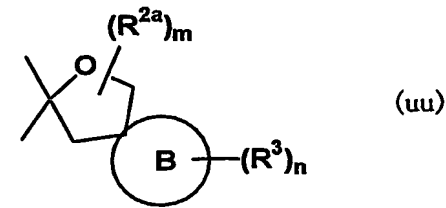
(rr)



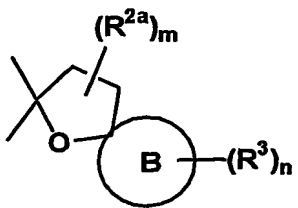
(ss)



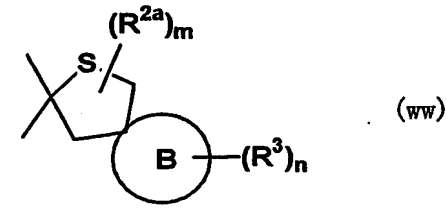
(tt)



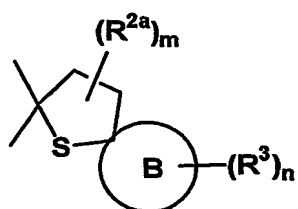
(uu)



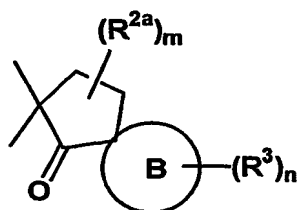
(vv)



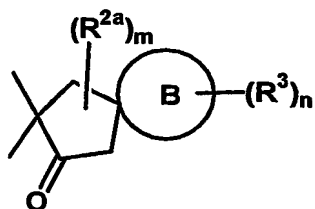
(ww)



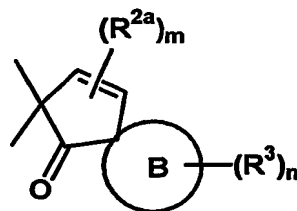
(xx)



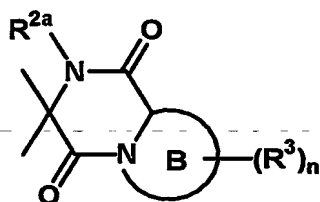
(yy)



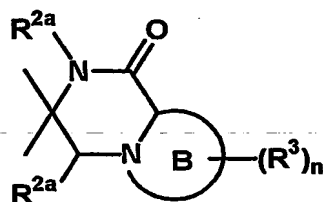
(zz)



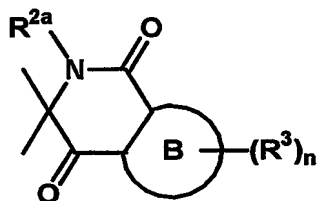
(aaa)



(bbb)



(ccc)



(ddd)

- 5 上記基中、 R^{2a} 基はケト基およびチオケト基を除く R^2 基と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

- B環が表わすC 4～7の飽和あるいは一部飽和の炭素環としては、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン等が挙げられる。

また、B環が表わす窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する4～7員の飽和あるいは一部飽和の複素環としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリ

ン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ジヒドロピリジン、テ
トラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジ
ン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒド
ロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロ
5 ピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピ
ン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、
ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラ
ン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジ
ヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、
10 ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾ
ール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロ
チアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒ
ドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジア
ゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テト
15 ラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサ
ジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テ
トラヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアゼピ
ン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラ
ン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

20 本発明において、 R^1 基、 R^2 基、 R^3 基が表わすそれぞれの基はいずれも好
ましい。

R^1 基としては、 $C1\sim18$ アルキル基、 $C2\sim18$ アルケニル基、 $C2\sim$
 18 アルキニル基、 $Cyc1$ によって置換された $C1\sim18$ アルキル基、 C
 $y c 1$ によって置換された $C2\sim18$ アルケニル基、または $C y c 1$ によっ
25 て置換された $C2\sim18$ アルキニル基が好ましく、より好ましくは、 $C1\sim$
 18 アルキル基、または $C y c 1$ によって置換された $C1\sim6$ アルキル基で

ある。

Cyc 1としては、C 3～10の単環炭素環、あるいは二環式の縮合あるいはスピロ炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環複素環、あるいは二環式の縮合あるいはスピロ複素環が好ましく、より好ましくは、C 5～7の単環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環式または二環式複素環である。

具体的にCyc 1としては、ベンゼン環、ピラゾール環、イミダゾール環、フラン環、チオフェン環、ベンゾジオキサン環、チアゾール環、キノリン環が好ましい。

Cyc 1の置換基である R^{51} としては、Cyc 2、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{53}$ 、 $-NR^{54}R^{55}$ が好ましい。 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} としては、C 1～8アルキル基、Cyc 2が好ましい。C 1～8アルキルとしてより好ましくは、メチル、エチル、プロピルであり、Cyc 2としてより好ましくは、C 5～7の単環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環アリールであり、特に好ましくはベンゼン環である。

Cyc 2の置換基である R^{77} としては、 $-COOR^{81}$ 、 $-CONR^{83}R^{84}$ 、 $-NR^{161}COR^{162}$ 、 $-SO_2NR^{163}R^{164}$ 、 $-NR^{166}SO_2R^{167}$ 、またはこれらによって置換されたC 1～8アルキル基が好ましい。 R^{81} 、 R^{83} 、 R^{84} 、 R^{161} 、 R^{162} 、 R^{163} 、 R^{164} 、および R^{166} としては、水素原子、C 1～8アルキル基、Cyc 6、 $-NR^{176}R^{177}$ によって置換されたC 1～8アルキル基が好ましく、より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、プロピル、フェニル基、ジメチルアミノエチル基等である。また、 R^{167} としてはC 1～8アルキル基、Cyc 6、 $-NR^{176}R^{177}$ によって置換されたC 1～8アルキル基が好ましく、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、フ

フェニル基、ジメチルアミノエチル基等である。

最も好ましい R^1 としては、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、4-メトキシフェニルメチル基、4-プロピルオキシフェニルメチル基、4-フェニルオキシフェニルメチル基、3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、2-フェニルイミダゾール-4-イルメチル基、5-エチルフラン-2-イルメチル基、5-エチルチオフエン-2-イルメチル基、3-クロロ-5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、1, 4-ベンゾジオキサ-6-イルメチル基、4-(4-メチルスルホニルアミノフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(2-ジメチルアミノエチルスルホニルアミノ)フェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-ジメチルアミノスルホニルフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-メチルカルボニルアミノフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(2-ジメチルアミノエチルカルボニルアミノ)フェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-ジメチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル基等が挙げられる。

R^2 としては、ケト基、チオケト基、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基、 $C2\sim8$ アルキニル基、 $Cyc3$ 、または $Cyc3$ あるいは $-OR^9$ 基によって置換された $C1\sim8$ アルキル基が好ましい。より好ましくは、ケト基、チオケト基、 $C1\sim4$ アルキル基、 $C2\sim4$ アルケニル基、 $C2\sim4$ アルキニル基、 $Cyc3$ 、または $Cyc3$ あるいは $-OR^9$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基である。

最も好ましい R^2 としては、ケト基、チオケト基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ブチル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基、

ジフェニルエチル基、2-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、2-テトラヒドロフリルメチル基、2-テトラヒドロチエニルメチル基、1-ベンジルピロリジニル基、1-ベンジルピペリジニル基、2-(インドール-3-イル)エチル基、2-メトキシエチル基等が挙げられる。

- 5 R^3 としては、C1~8アルキル基、 $-OR^{123}$ 、 $-COR^{131}$ 、 $-SO_2R^{133}$ 、またはCyc4によって置換されたC1~8アルキル基が好ましい。

- 最も好ましい R^3 としては、メチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ブチル基、水酸基、ベンジルオキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、2-メチルプロポキシ基、ブトキシ基、ベンジル基、シクロペンチルメチル基が挙げられる。
- 10

- 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。
- 15

[塩]

- 20 本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩、水和物塩等が挙げられる。

- 一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換することができる。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミ
- 25

ン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチルーD-グルカミン等）の塩が挙げられる。

- 5 一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換することができる。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メ
- 10 タンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式（I）で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

- 15 一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの非毒性塩が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物の四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、 R^0 基によって四級化されたものを表わす。

- 20 R^0 基は、C 1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。

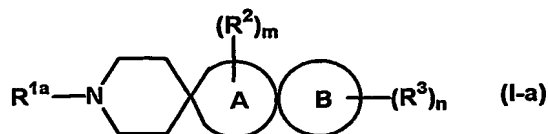
一般式（I）で示される化合物のN-オキシドとは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

[本発明化合物の製造方法]

- 25 一般式（I）で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造できる。

（1）（a）一般式（I）で示される化合物中、 R^1 が水素以外の基を表わす

化合物、すなわち一般式 (I-a)

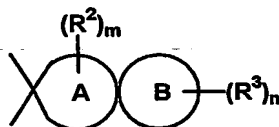


(式中、 R^{1a} は R^1 が表わす基中、水素以外の基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)



5

(式中、 R^a および R^b は、環化反応によって、



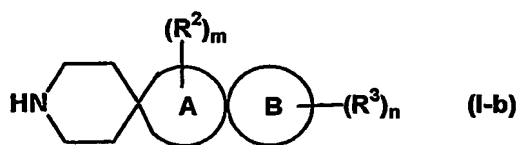
を形成する基であり、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を環化反応に付すことによって製造することができる。

- 10 この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（トルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等）中、酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等）あるいは塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド等）の存在下または非存在下において、 $-10 \sim 120^\circ\text{C}$ で反応することにより行われる。

- 15 また必要であれば、この反応に引き続いて公知の還元、酸化または脱水反応を行ってもよい。

さらに必要であれば、これら反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

- (b) 一般式 (I) で示される化合物中、 R^1 が水素である化合物、すなわち
20 一般式 (I-b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、上記の一般式 (I-a) で示される化合物中、 R^{1a} がアミノ基の保護基である化合物を脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 5 アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

- アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら、*Protective Groups in*
 10 *Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999* に記載されたものが用いられる。

このアミノ基の脱保護反応は公知であり、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
 (2) 酸性条件下における脱保護反応、
 15 (3) 加水素分解による脱保護反応、
 (4) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応 (例えば、トリフルオロアセチル基) は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、
 20 水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応（例えば、*t*-ブトキシカルボニル基）は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

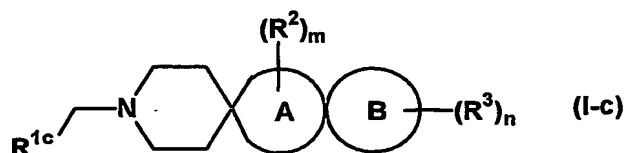
(3) 加水素分解による脱保護反応（例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基）は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等）中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、ジメドン等）および／または有機酸（酢酸等）の存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)錯体等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、一般式(I)で示される本発明化合物は、以下の(c)～(j)に示す方法によっても製造することができる。

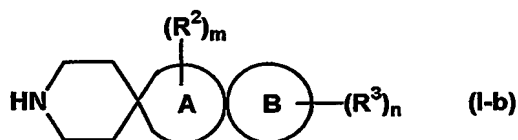
(c) 一般式(I)のうち、 R^1 が、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基を表わし、かつ R^1 が窒素原子と $-CH_2-$ を介して結合する化合物、すなわ

ち一般式 (I-c)



- (式中、 R^{1c} はC 1～1 7アルキル基、C 2～1 7アルケニル基、C 2～1 7アルキニル基、または(a)ハロゲン原子、(b) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(c) $-\text{COOR}^9$ 、(d) $-\text{OR}^{14}$ 、(e) $-\text{SR}^{15}$ 、(f) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、(g) $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$ 、(h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、(i) $-\text{OCOR}^{22}$ 、(j) $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、(k) $-\text{NR}^{25}\text{COOR}^{26}$ 、(l) $-\text{NR}^{27}\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ 、(m) Cyc 1、(n)ケト基、および(o) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{24})_2$ から任意に選択される基によって置換された、C 1～1 7アルキル基、C 2～1 7アルケニル基またはC 2～1 7アルキニル基を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (I-b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)



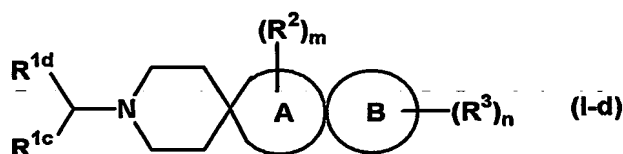
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

- この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水

素化ホウ素ナトリウム等)の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

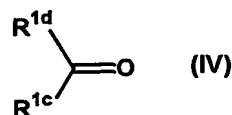
また、この還元的アミノ化反応は、R¹基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物においても行なうことができる。

- (d) 一般式 (I) のうち、R¹が、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、またはC2～18アルキニル基を表わし、かつR¹が窒素原子と—CH(R^{1d})—(基中、R^{1d}は、C1～17アルキル基、C2～17アルケニル基、C2～17アルキニル基を表わす。)を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-d)



10

(式中、R^{1d}は、C1～17アルキル基、C2～17アルケニル基、C2～17アルキニル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (IV)

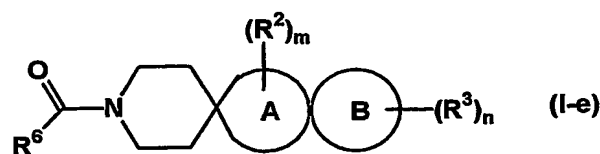


- 15 (式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

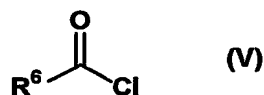
この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、等) 中、三級アミン (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、ルイス酸 (四塩化チタン等) を用いて、0～40℃で反応させ、さらに、還元剤 (水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等) の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

20

(e) 一般式 (I) のうち、 R^1 が、 COR^6 を表わす化合物、すなわち一般式 (I-e)



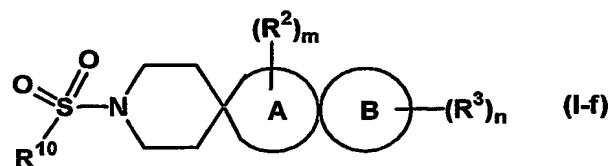
(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、
5 一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (V)



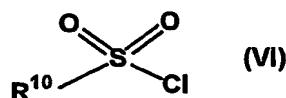
(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を
アミド化反応に付すことにより、製造することができる。

このアミド化反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルム
10 アミド等）中、三級アミン（イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）もしくはアルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）の存在下、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

15 (f) 一般式 (I) のうち、 R^1 が SO_2R^{10} を表わす化合物、すなわち一般式 (I-f)



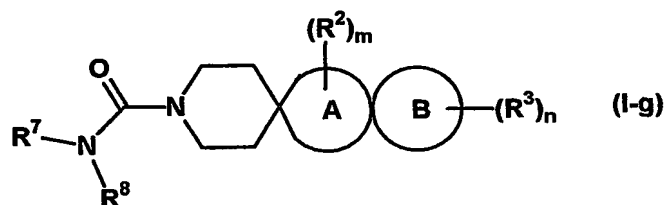
(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、
一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (VI)



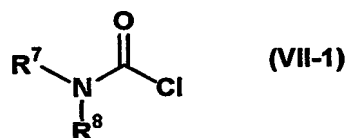
(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付すことにより、製造することができる。

このスルホンアミド化反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、三級アミン（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

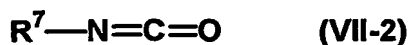
(g) 一般式 (I) のうち、 R^1 が CONR^7R^8 を表わす化合物、すなわち一般式 (I-g)



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (VII-1)



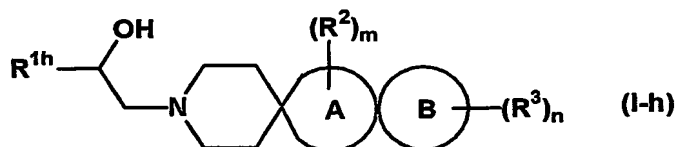
15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物または、一般式 (VII-2)



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- この一般式 (I-b) と一般式 (VII-1) との反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、三級アミン（イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

- この一般式 (I-b) と一般式 (VII-2) との反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。
- 10 (h) 一般式 (I) のうち、 R^1 が $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{1h}$ (R^{1h} は、C1～16アルキル基、C2～16アルケニル基、C2～16アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1～16アルキル基、C2～16アルケニル基、C2～16アルキニル基を表わす。)を表わす化合物、すなわち一般式 (I-h)



15

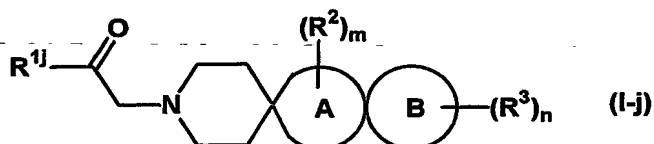
- (式中、 R^{1h} は、C1～16アルキル基、C2～16アルケニル基、C2～16アルキニル基、または(a)ハロゲン原子、(b) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(c) $-\text{COOR}^9$ 、(d) $-\text{OR}^{14}$ 、(e) $-\text{SR}^{15}$ 、(f) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、(g) $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$ 、(h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、(i) $-\text{OCOR}^{22}$ 、(j) $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、(k) $-\text{NR}^{25}\text{COOR}^{26}$ 、(l) $-\text{NR}^{27}\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ 、(m)Cyc1、(n)ケト基、および(o) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{24})_2$ から任意に選択される基によって置換された、C1～16アルキル基、C2～16アルケニル基、またはC2～16アルキニル基を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (VIII)



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

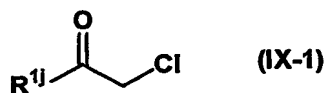
この反応は公知であり、有機溶媒（メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、三級アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等）の存在下または非存在下で、40～100℃で反応させることにより行なわれる。

(j) 一般式 (I) のうち、 R^1 が $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{1j}$ (R^{1j} は、 R^{1h} と同じ意味を表わす。) を表わす化合物、すなわち一般式 (I-j)

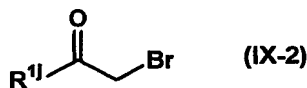


10

(式中、 R^{1j} は、 R^{1h} と同じ意味を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (IX-1)



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物または、一般式 (IX-2)



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

これらの反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミ

20

ド等) 中、三級アミン (イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

また、一般式 (I) で示される化合物中、基中に少なくとも1つのカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基有する化合物は、それぞれが相応しい保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を有する化合物を用いて上記 (a)～(j) の反応を行い、引き続いて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

10 カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、アリル基が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

15 アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、アセトアミドメチル基、トリフェニルメチル基、アセチル基が挙げられる。

20 カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

アミノ基の保護基の脱保護反応は、前記した方法によって行なわれる。

25 カルボキシル基、水酸基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
(2) 酸性条件下における脱保護反応、
(3) 加水素分解による脱保護反応、
(4) シリル基の脱保護反応、
5 (5) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法のうち、(1)、(2)、(3)、(5)は、前記したアミノ基の保護基の脱保護反応と同様の方法によって行なわれる。

- (4)を具体的に説明すると、シリル基の脱保護反応は、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。
10

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

(2)少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物は、上記で製造した一般式(I)で示される化合物と、一般式(X)



(式中、 R^0 はC1～8アルキル基またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Qはハロゲン原子を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0～40℃の温度で行なわれる。
20

(3)少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物は、上記で製造した一般式(I)で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

- この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等）中で、過剰
25

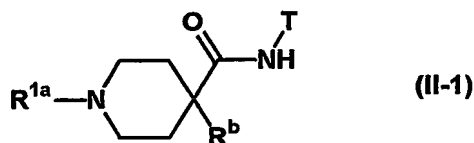
の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキシシ（「ポタシウムパーオキシモノスルフェート」の商品名、以下、オキシソシと略記する。））、過マンガン酸カリウム、クロム酸等）の存在下、20～60℃の温

5 度で反応させることにより行なわれる。

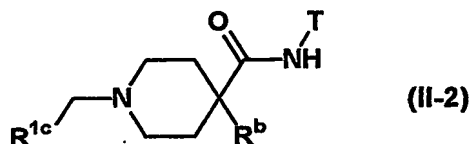
一般式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII-1)、(VII-2) (VIII)、(IX-1)、(IX-2) および (X) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

例えば、一般式 (III) で示される化合物のうち、6-ホルミル-1,4-ベンゾジオキサンは市販されている。

また、一般式 (II) で示される化合物として、例えば、一般式 (II-1)



(式中、Tは-L-（ポリスチレン樹脂）、C1～8アルキル基、C3～8の単環式炭素環、またはC3～8の単環式炭素環あるいは5～7員の単環式複素環によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わし、Lは二価基を表わす。）や、一般式 (II-2)

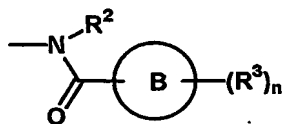


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

20 本発明において、Lが表わす二価基としては、例えば、メチレン基が挙げられる。また、末端アミノ基ポリスチレン樹脂、つまりNH₂-L-（ポリス

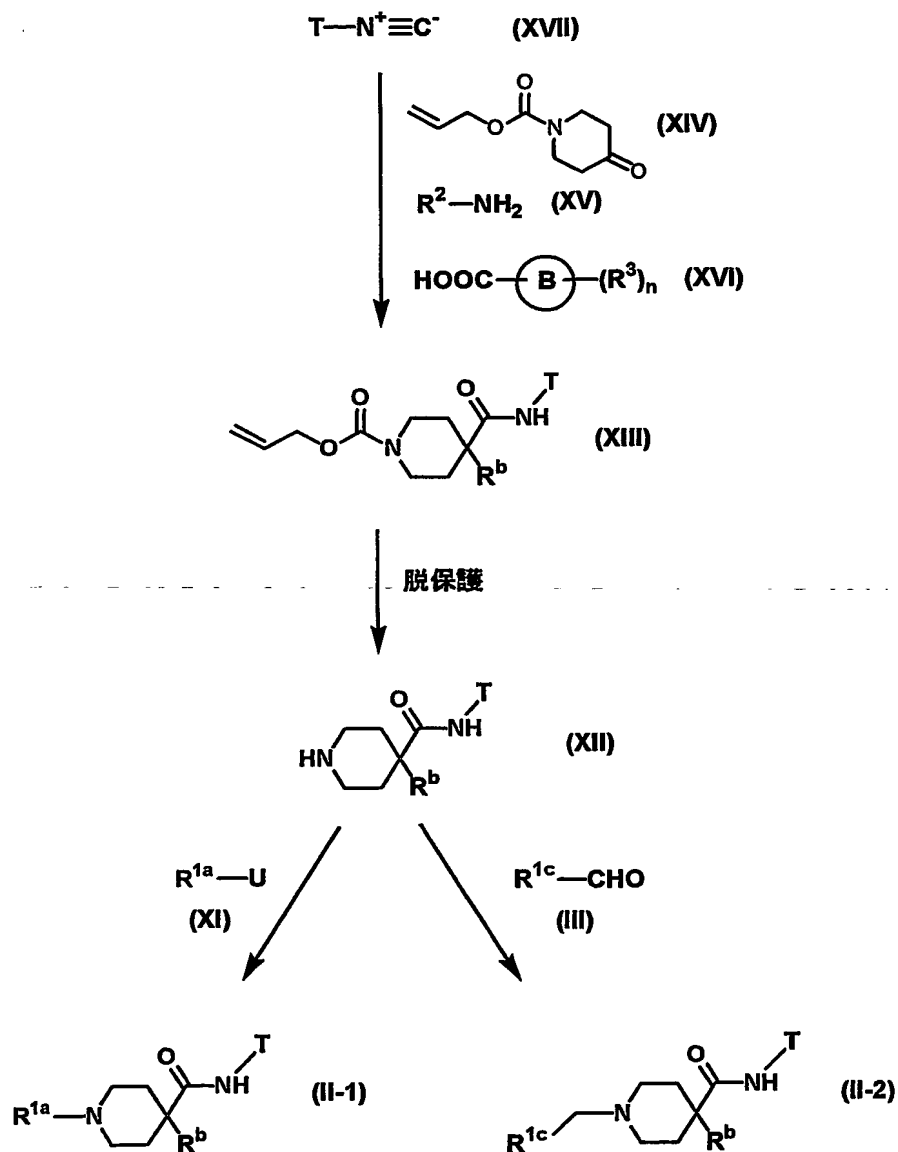
チレン樹脂) としては、例えば、アミノメチルポリスチレン樹脂が挙げられる。

一般式 (II-1) および一般式 (II-2) で示される化合物中、例えば R^b が



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である化合物は、以下の反応工程式 (1) の方法によって製造することができる。

反応工程式 (1)



反応工程式 (1) 中、U はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式 (1) 中、一般式 (XVII) で示される化合物は、市販されているか、公知の方法または後記の実施例に記載の方法により製造することができる。例えば、市販されているものとして、ベンジルイソシアニド、ブチルイソシアニド、2-モルホリノエチルイソシアニド等がある。

本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、溶媒（ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸／トルエン等）で、複数回洗浄することにより精製することができる。また、最終反応の生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。

[薬理活性]

一般式（I）で示される本発明化合物の有効性は、例えば、以下の実験によって証明された。

先述したように、HIVがCD4陽性細胞上の受容体であるCXCR4、あるいはCCR5に結合することを阻害する化合物をスクリーニングする方法としては、直接HIVウイルスを用いるアッセイ系が考えられる。しかし、HIVウイルスを大量スクリーニングに使用することは、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、マクロファージ指向性（R5）HIV-1とRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β が共にCCR5に結合することから、HIV側とRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 側双方のCCR5結合部位、並びにCCR5側のRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β およびHIV結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。したがって、既存の抗AIDS薬（逆転写阻害剤やプロテアーゼ阻害）と異なる作用機序であるHIVウイルスの細胞への吸着を阻害する化合物を見出すため、HIVの代わりにCCR5の内因性リガンドであるRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β を用いたアッセイ系が利用可能である。

- 具体的には、MIP-1 α とCCR5の結合を阻害する化合物をスクリーニングする系として、例えば、CCR5はG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、MIP-1 α がCCR5を介して誘導するCa²⁺イオンの、一過性上昇に対する効果を測定する系が実施可能である。T細胞指向性(X4) HIVと、SDF-1が共にCXCR4に結合することから、同様な考え方が可能である。

[実験方法]

(1) ヒトCCR5遺伝子の単離

- ヒト胎盤cDNAは、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCRプライマーであるhCCR5XbaI-F1: 5'-AGCTAGTCTAGATCCGTTCCCCTACAAGAACTCTCC-3' (配列番号1) および hCCR5XbaI-R1: 5'-AGCTAGTCTAGAGTGCACAACTCTGACTG GGTCACCA-3' (配列番号2) は、GenBank U54994 の配列に基き設計した。

- ヒト胎盤cDNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応(95℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分]×35回)を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素 XbaI で切断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsr に DNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) をもちいて連結し、大腸菌 DH5a に形質転換した。このプラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を調製し、DNA配列を確認した。

(2) CHO細胞の培養

- CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清(10%)、ペニシリン(50 U/ml)、ストレプトマイシン(50 mg/ml)含有)を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にプラスタジン(5 mg/ml)を添加し培養した。

(3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を CHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 mg/ml のプラスタジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

(4) MIP-1 α によるCCR5を介するCa²⁺イオン濃度の一過性上昇誘導活性に対する阻害実験

樹立したヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞 (CCR5/CHO細胞) を、Ham's F-12 培地およびFBS (10%) に懸濁し、96穴プレートに3.0 × 10⁶細胞/穴となるように巻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12 培地 (Fura-2AM (5 μ M)、Probenecid (2.5mM) およびHEPES (20mM; pH7.4) 含有) を80 μ l/穴添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を100 μ l/穴添加した。このFura-2AMを取り込んだCCR5/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒトMIP-1 α (PeproTech) を、最終濃度10 nM添加した。ヒトMIP-1 α によって誘導される細胞内Ca²⁺濃度の一過性上昇を、96穴用Ca²⁺検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \{ (E_c - E_a) / E_c \} \times 100$$

20 E_c : MIP-1 α による[Ca]²⁺一過性上昇の測定値

E_a : 試験化合物を添加した時のMIP-1 α による[Ca]²⁺一過性上昇の測定値

その結果、本発明化合物は10 μ Mで50%以上の阻害を示した。例えば、実施例1 (1) の化合物はIC₅₀値が0.74 μ M、実施例5の化合物は0.012 μ Mであった。

CCR5 指向性の HIV 株に対して吸着阻害効果を有する化合物を見出す系に関しては上述したが、この系を用いて CCR5 あるいはそのリガンドの作用を阻害する化合物も見出すことは当然可能である。同様に、他のケモカイン受容体とそのリガンドの作用を阻害する化合物を見出すことが可能である。

[毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

10 産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式 (I) で示される本発明化合物は、ケモカイン／ケモカイン受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療に有用である。
- 一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1 回につき、1 mg から 1000 mg の範囲で、1 日 1 回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1 回につき、1 mg から 100 mg の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与（好ましくは、

静脈内投与) されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合

5 もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル

10 が含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆して

15 いてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤

25 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤

等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。

- 5 溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これ
- 10 らは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、ス
- 15 プレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355
- 20 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 25 クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されているカッコン内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わ

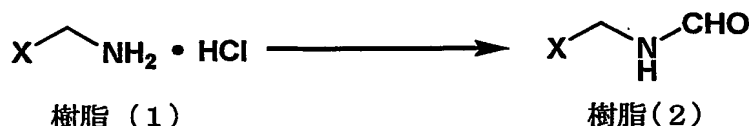
す。

NMRの箇所を示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

R*とS*は、絶対位置を表わさず相対位置のみを表わす。

5

参考例1：樹脂（2）の合成



- アミノメチルポリスチレン樹脂・塩酸塩（樹脂（1）；Xはポリスチレン樹脂を表わす。）（30.0g）（1%ジビニルベンゼン共重合体、渡辺化学、カタログ番号 A00062）をジメチルホルムアミド（300ml）、10%ジイソプロピルエチルアミン-ジメチルホルムアミド溶液（300ml）およびジメチルホルムアミド（300ml）で順次洗浄し、ジメチルホルムアミド（200ml）に懸濁した。懸濁液に、ギ酸（10.2ml）およびジイソプロピルカルボジイミド（42.3ml）を、氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジメチルホルムアミド（250ml×3回）、ジクロロメタン（250ml×4回）、メタノール（250ml×2回）およびジクロロメタン（250ml×4回）で洗浄して、樹脂（2）を得た。

IR (KBr) : ν 1682 cm^{-1} 。

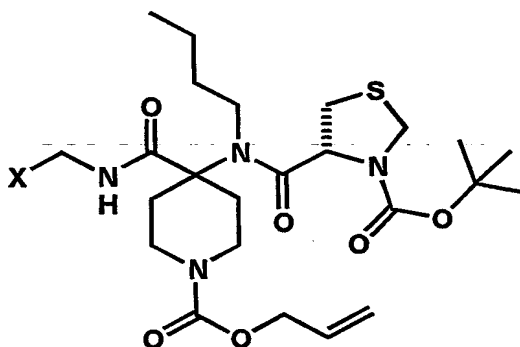
20 参考例2：樹脂（3）の合成



参考例1で得た樹脂（2）のジクロロメタン（300ml）懸濁液に、ト

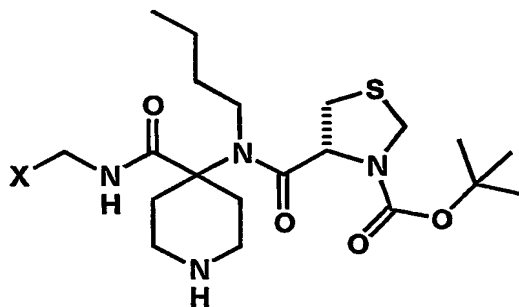
- リエチルアミン (18.8m l)、四塩化炭素 (13.0m l) およびトリフェニルホスフィン (35.4 g) を加え、1 時間加熱還流した。反応溶液を室温で冷却後、樹脂をろ取した。樹脂を、ジクロロメタン (250m l × 3 回)、メタノール (250m l × 1 回) およびジクロロメタン (250m l × 2 回) で洗浄し、減圧乾燥して、樹脂 (3) (28.2 g) を得た。
- I R (KBr) : ν 2147 cm^{-1} 。

参考例 3 : 化合物 (1) の合成



- 参考例 2 で製造した樹脂 (3) (0.5 g) のテトラヒドロフラン/メタノール (1 : 1 ; 5 m l) の懸濁液に、N-アリルオキシカルボニル-4-ピペリドン (0.40 g)、n-ブチルアミン (0.21m l) および N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-チオプロリン (0.51 g) を加え、65℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温で冷却し、樹脂をろ取した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (5 m l × 2 回)、メタノール (5 m l × 2 回) およびジクロロメタン (5 m l × 2 回) で洗浄して、化合物 (1) を得た。

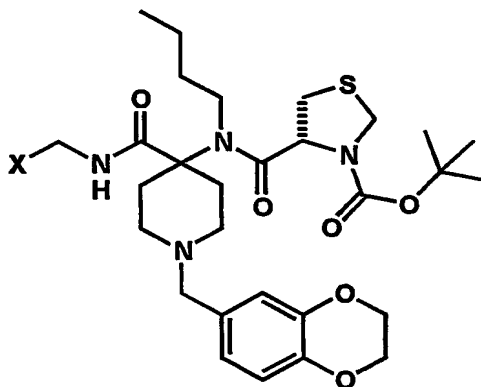
参考例 4 : 化合物 (2) の合成



参考例 3 で製造した化合物 (1) のジクロロメタン (5 m l) 懸濁液に、酢酸 (0.16m l) 、水素化トリブチルスズ (0.35m l) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 錯体 (50m g) を加え、室温で 6 時間

5 攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジクロロメタン (5 m l × 3 回) 、メタノール (5 m l × 2 回) 、ジクロロメタン (5 m l × 2 回) およびジメチルホルムアミド (5 m l × 3 回) で洗浄して、化合物 (2) を得た。

参考例 5 : 化合物 (3) の合成



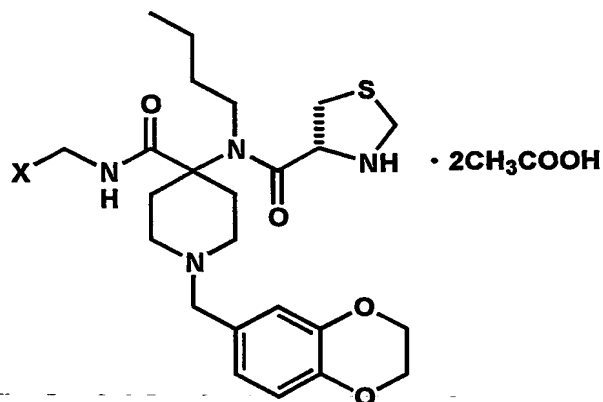
10

参考例 4 で製造した化合物 (2) のジメチルホルムアミド (5 m l) 懸濁液に、6-ホルミル-1,4-ベンゾジオキサン (0.21 g) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.28 g) および酢酸 (0.05m l) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジメチルホルムアミド (5

15 m l × 2 回) 、ジクロロメタン (5 m l × 2 回) 、メタノール (5 m l × 2

回) およびジクロロメタン (5 ml × 4 回) で洗浄して、化合物 (3) を得た。

参考例 6 : 化合物 (4) の合成

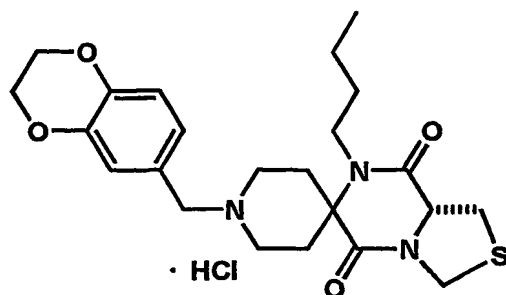


5

参考例 5 で製造した化合物 (3) を、50%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (5 ml) 溶液に懸濁し、室温で 5 分間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた樹脂を再度 50%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液 (5 ml) に懸濁し、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液からろ取した樹脂を、ジクロ
 10 ロメタン (5 ml × 4 回)、トルエン (5 ml × 4 回)、1.25M 酢酸-トルエン溶液 (5 ml × 1 回) で洗浄して、化合物 (4) を得た。

実施例 1 :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3, 4 - (2 - チアプロパノ)
 15 - 9 - [(1, 4 - ベンゾジオキサシ - 6 - イル) メチル] - 1, 4, 9 -
 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



参考例 6 で製造した化合物 (4) を 1.25M 酢酸ートルエン溶液 (5 ml) に懸濁し、90℃で24時間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた樹脂をクロロホルム-メタノール (1 : 1 ; 5 ml × 2 回) で洗浄した。ろ液と洗
5 浄液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学、FL60D ; クロロホルム : メタノール = 40 : 1) で精製した。得られた残渣のメタノール溶液を、1 N 塩酸で酸性にした後、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (58 mg) を得た。

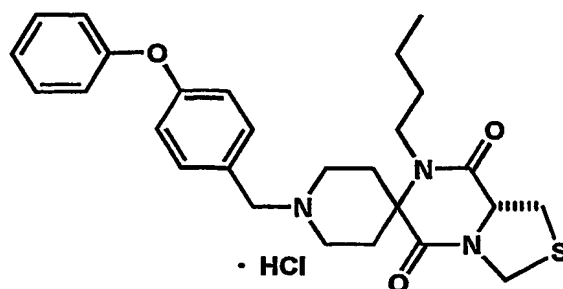
TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD₃OD) : δ 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.88 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.27 (s, 4 H), 4.17 (s, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.70 - 3.45 (m, 4 H), 3.30 - 3.05 (m, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 2.40 - 2.15 (m, 3 H), 1.80 - 1.25 (m, 4 H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

15

実施例 1 (1) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3, 4 - (2 - チアプロパノ) - 9 - [(4 - フェノキシフェニル) メチル] - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



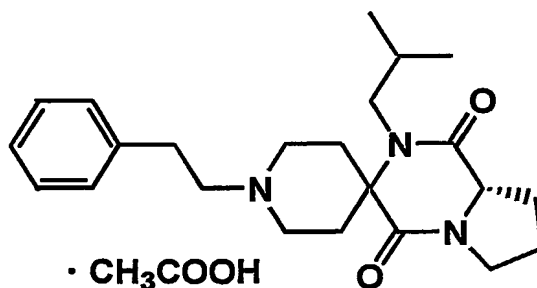
- 参考例 2 で製造した樹脂 (3)、N-アリルオキシカルボニル-4-ピペリドン、n-ブチルアミン、N-(t-ブチルオキシカルボニル)-L-チオプロリン、および 4-フェノキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f = 0.64 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.54 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 7.12 - 6.98 (m, 4 H), 4.89 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 4.11 (m, 1 H), 3.70 - 3.35 (m, 4 H), 3.28 - 3.08 (m, 3 H), 2.49 (m, 1 H), 2.40 - 2.18 (m, 3 H), 1.75 - 1.45 (m, 1 H), 1.45 - 1.25 (m, 3 H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

実施例 2 :

- 15 (3S)-1-(2-メチルプロピル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・酢酸塩



参考例 2 で製造した樹脂 (3) (200mg) のテトラヒドロフラン (1
ml) とメタノール (1ml) の懸濁液に、室温で N-(2-フェニルエチ
ル)-4-ピペリドン (252mg)、イソブチルアミン (0.123ml) およ
び N-(t-ブチルオキシカルボニル)-L-プロリン (267mg) を加
えた。反応混合物を 65℃ で 20 時間攪拌した。反応溶液を室温で冷却し、
樹脂をろ取した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (3ml × 4 回) およ
び塩化メチレン (3ml × 5 回) で洗浄し、乾燥して、樹脂 (384mg) を得
た。得られた樹脂 (146mg) を 50% トリフルオロ酢酸-塩化メチレン溶液
(2ml) に懸濁させ、室温で 30 分攪拌した。反応溶液をろ過し、塩化メ
チレン (2ml × 4 回)、メタノール (2ml × 4 回)、および塩化メチレ
ン (2ml × 4 回) で洗浄した。得られた樹脂を 1.25M 酢酸-トルエン溶液
(2ml) に懸濁した。反応混合物を 90℃ で 20 時間攪拌した。反応混合
物をろ過し、トルエン (2ml × 3 回) およびメタノール (2ml × 4 回)
で洗浄した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (7mg) を
得た。

TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.40 - 7.15 (m, 5H), 4.37 (m, 1H), 3.80 - 3.40 (m, 5H), 3.20
(m, 1H), 3.10 - 2.80 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.50 - 2.20 (m, 4H), 2.15 - 1.75 (m, 5
H), 1.98 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

実施例 2 (1) ~ 2 (64) :

参考例 2 で製造した樹脂 (3)、相当する 4-ピペリドン誘導体、相当す
るアミン誘導体および相当するアミノ酸誘導体を用いて、実施例 2 と同様の
操作をし、以下の表 1A-1 ~ 1A-7 に示す本発明化合物を得た。また、
それらの化合物名および物性値を、以下の表 1B-1 ~ 1B-7 に示した。

25

本明細書の表に記載する高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の測定

条件を以下に示した。

[条件A]

使用したカラム：YMC-Pack FL-ODS、50 x 4.6mm I.D.、S-5um、120A、

使用した流速：1 mL/min、

5 使用した溶媒、

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液：メタノール。

測定開始後2分間はA液とB液の混合比を90/10に固定した。その後
20分間でA液とB液の混合比を20/80に直線的に変えた。その後5分
10 間A液とB液の混合比を20/80に固定した。その後1分間でA液とB液
の混合比を90/10に直線的に変えた。

[条件B]

使用したカラム：YMC-Pack FL-ODS、50 x 4.6mm I.D.、S-5um、120A、

使用した流速：1 mL/min、

15 使用した溶媒、

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液：メタノール。

測定開始後1分間はA液とB液の混合比を90/10に固定した。その後
16分間でA液とB液の混合比を10/90に直線的に変えた。その後1分
20 間A液とB液の混合比を10/90に固定した。その後1分間でA液とB液
の混合比を90/10に直線的に変えた。

[条件C]

使用したカラム：YMC-Pack FL-ODS、50 x 4.6mm I.D.、S-5um、120A、

使用した流速：1 mL/min、

25 使用した溶媒、

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液：メタノール。

- 測定開始時A液とB液の混合比を90/10にした。その後16分間でA液とB液の混合比を10/90に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を10/90に固定した。その後0.5分間でA液とB液の混合比を90/10に直線的に変えた。

[条件D]

使用したカラム：YMC-Pack FL-ODS、50 x 4.6mm I.D.、S-5um、120A、

使用した流速：3 mL/min、

使用した溶媒、

- 10 A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液：メタノール。

- 測定開始時A液とB液の混合比を90/10にした。その後5分間でA液とB液の混合比を10/90に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を10/90に固定した。その後0.1分間でA液とB液の混合比を90/10に直線的に変えた。

[条件E]

使用したカラム：Xterra™ MS C₁₈ 5 um、4.6 x 50mm I.D.、

使用した流速：3 mL/min、

使用した溶媒、

- 20 A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液：0.1%トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液。

- 測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95/5に直線的に変えた。

表 1 A - 1

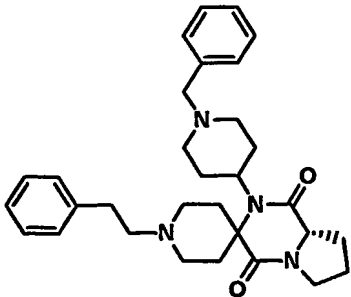
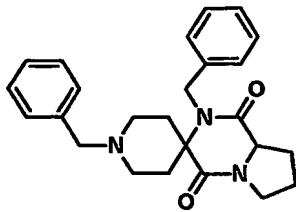
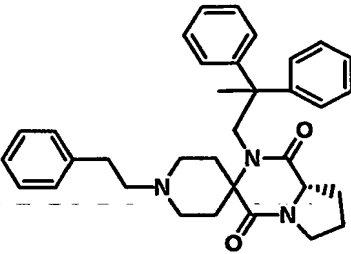
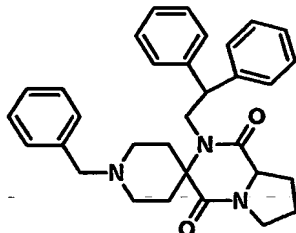
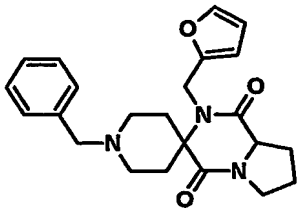
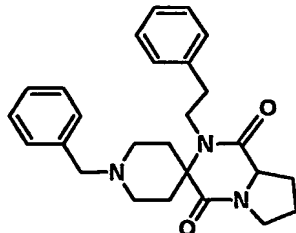
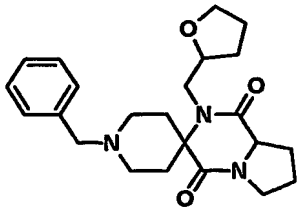
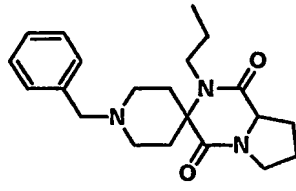
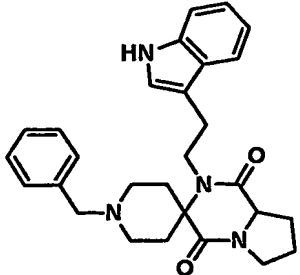
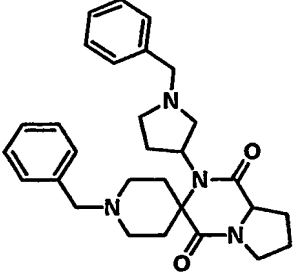
実施例	構造式	実施例	構造式
2(1)		2(6)	
2(2)		2(7)	
2(3)		2(8)	
2(4)		2(9)	
2(5)		2(10)	

表 1 A - 2

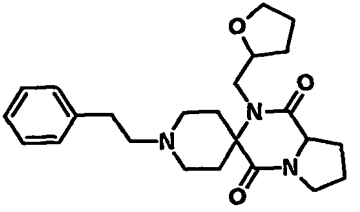
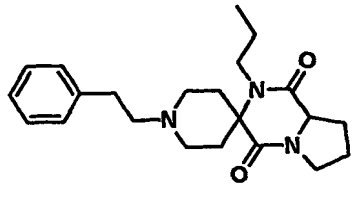
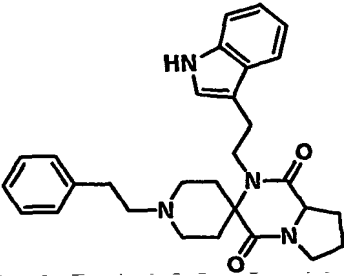
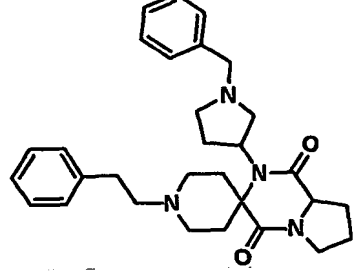
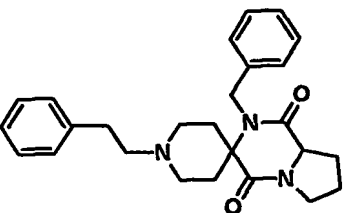
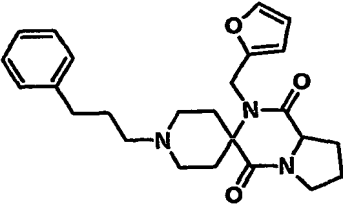
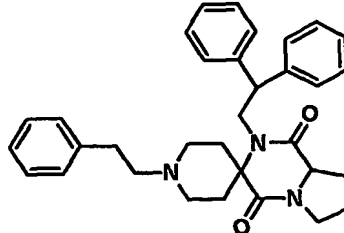
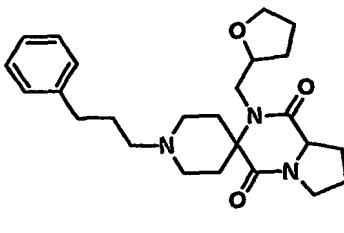
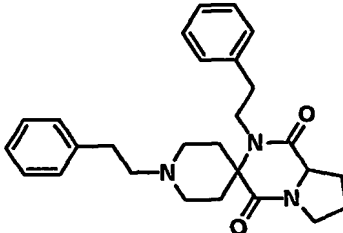
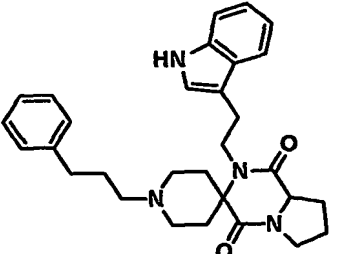
実施例	構造式	実施例	構造式
2(11)		2(16)	
2(12)		2(17)	
2(13)		2(18)	
2(14)		2(19)	
2(15)		2(20)	

表 1 A - 3

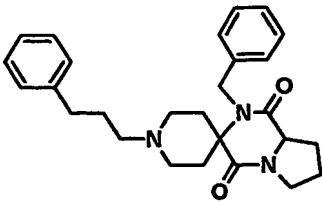
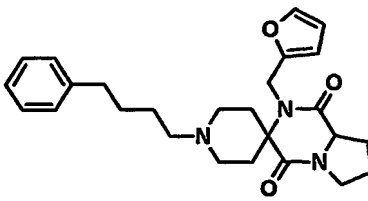
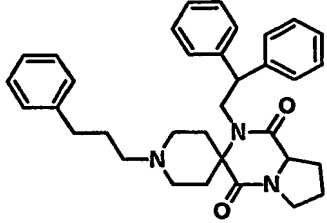
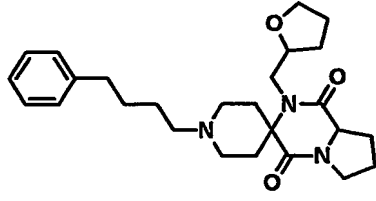
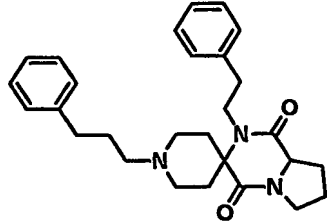
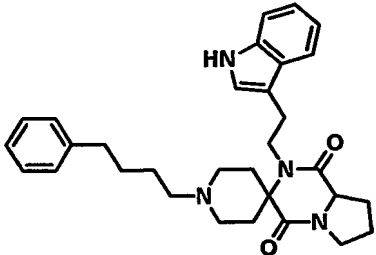
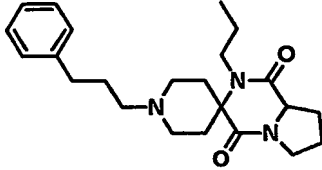
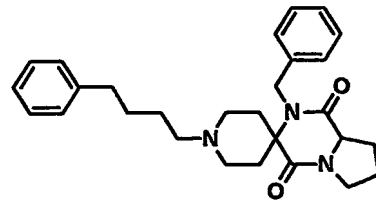
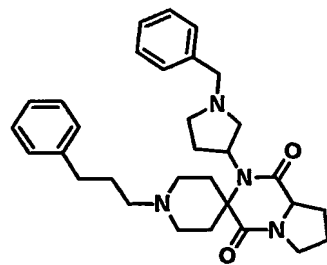
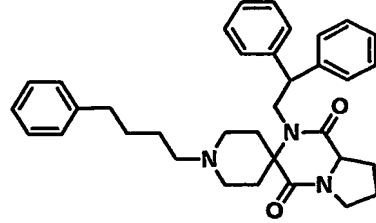
実施例	構造式	実施例	構造式
2(21)		2(26)	
2(22)		2(27)	
2(23)		2(28)	
2(24)		2(29)	
2(25)		2(30)	

表 1 A - 4

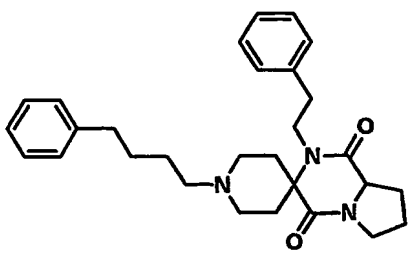
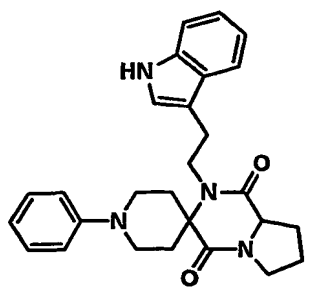
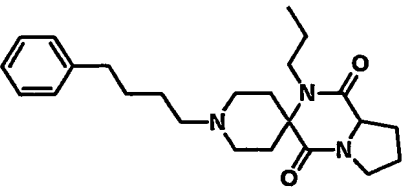
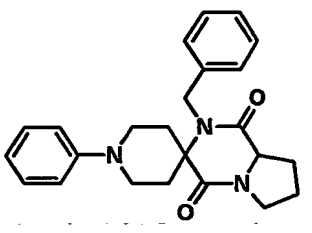
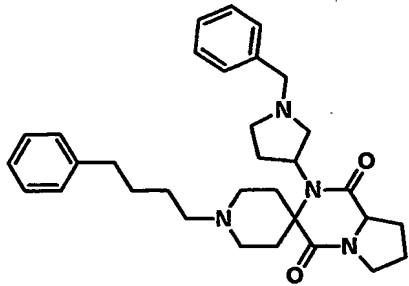
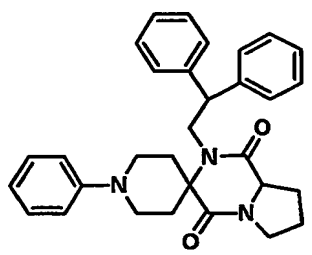
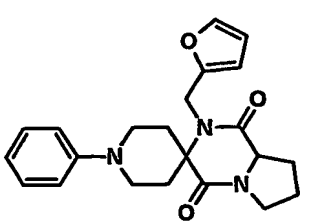
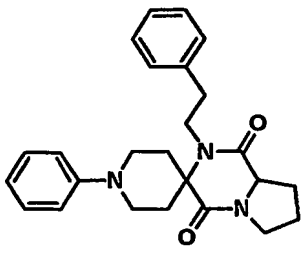
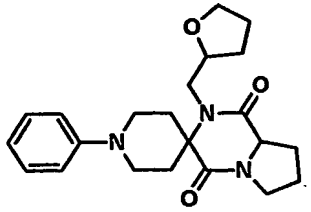
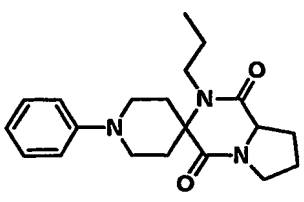
実施例	構造式	実施例	構造式
2(31)		2(36)	
2(32)		2(37)	
2(33)		2(38)	
2(34)		2(39)	
2(35)		2(40)	

表 1 A-5

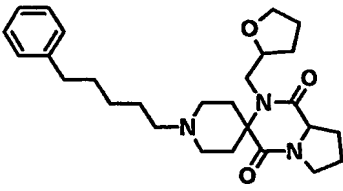
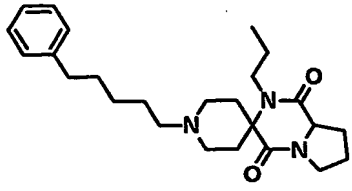
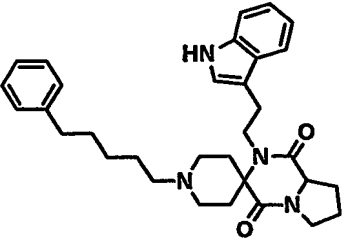
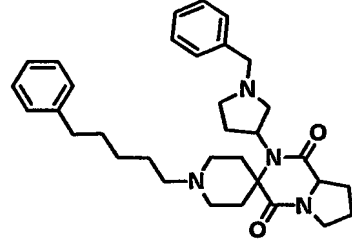
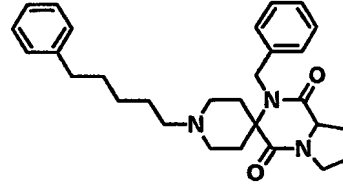
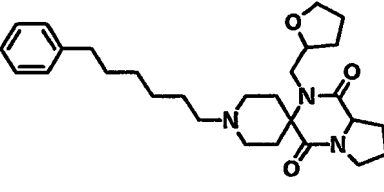
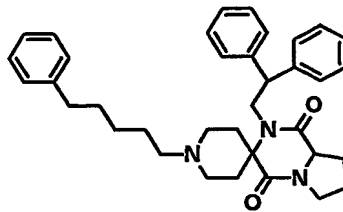
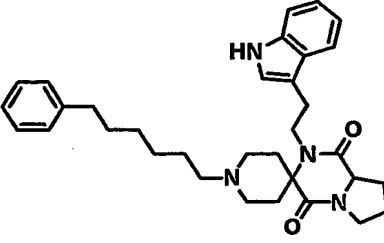
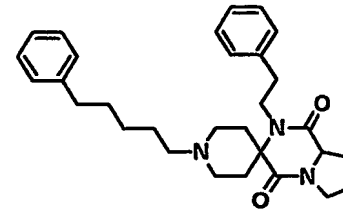
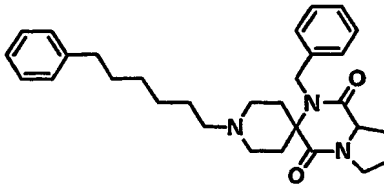
実施例	構造式	実施例	構造式
2(41)		2(46)	
2(42)		2(47)	
2(43)		2(48)	
2(44)		2(49)	
2(45)		2(50)	

表 1 A - 6

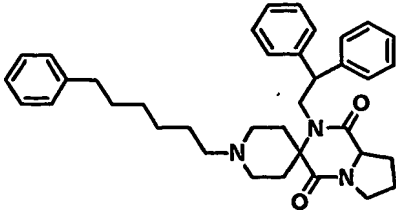
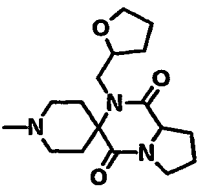
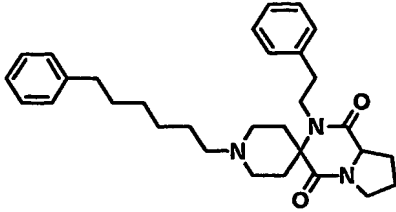
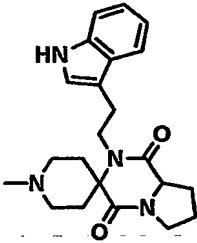
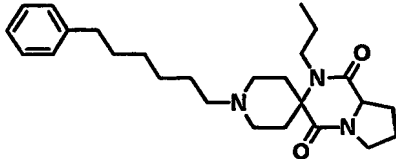
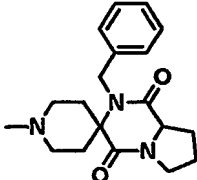
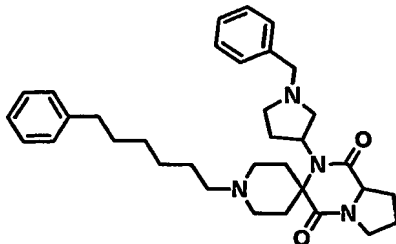
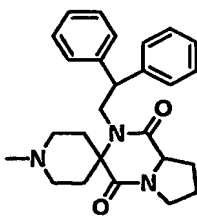
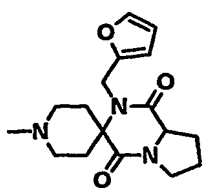
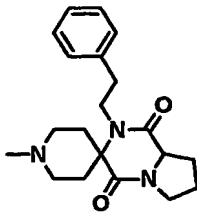
実施例	構造式	実施例	構造式
2(51)		2(56)	
2(52)		2(57)	
2(53)		2(58)	
2(54)		2(59)	
2(55)		2(60)	

表 1 A - 7

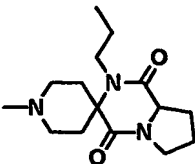
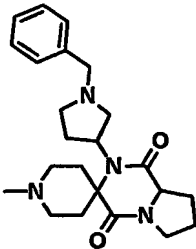
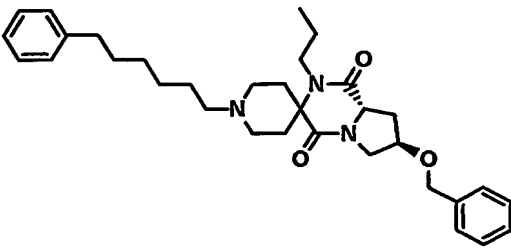
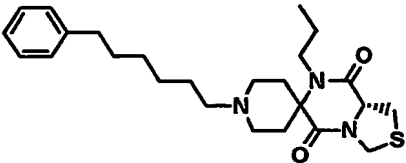
実施例	構造式
2(61)	
2(62)	
2(63)	
2(64)	

表 1 B - 1

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(1)	(3S)-1-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.11	501 (M + H) ⁺
2(2)	(3S)-1-(2,2-ジフェニルプロピル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.66	522 (M + H) ⁺
2(3)	1-(2-フラニルメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.72	394 (M + H) ⁺
2(4)	1-(2-テトラヒドロフラニルメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.94	398 (M + H) ⁺
2(5)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.18	457 (M + H) ⁺
2(6)	1,9-ジベンジル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.09	404 (M + H) ⁺
2(7)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	A	APCI (Pos., 40 V)	20.7	494 (M + H) ⁺
2(8)	1-(2-フェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.15	418 (M + H) ⁺
2(9)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.95	356 (M + H) ⁺
2(10)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.93	473 (M + H) ⁺

表 1 B - 2

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(11)	1-(2-テトラヒドロフラニルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.01	412 (M + H) ⁺
2(12)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.24	471 (M + H) ⁺
2(13)	1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.16	418 (M + H) ⁺
2(14)	1-(2, 2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.4	508 (M + H) ⁺
2(15)	1-(2-フェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.22	432 (M + H) ⁺
2(16)	1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.02	370 (M + H) ⁺
2(17)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.97	487 (M + H) ⁺
2(18)	1-(2-フラニルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.13	422 (M + H) ⁺
2(19)	1-(2-テトラヒドロフラニルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.07	426 (M + H) ⁺
2(20)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.29	485 (M + H) ⁺

表 1 B - 3

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(21)	1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.22	432 (M + H) ⁺
2(22)	1-(2, 2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.46	522 (M + H) ⁺
2(23)	1-(2-フェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.28	446 (M + H) ⁺
2(24)	1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.09	384 (M + H) ⁺
2(25)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.03	501 (M + H) ⁺
2(26)	1-(2-フラニルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.22	436 (M + H) ⁺
2(27)	1-(2-テトラヒドロフラニルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.14	440 (M + H) ⁺
2(28)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.35	499 (M + H) ⁺
2(29)	1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.29	446 (M + H) ⁺
2(30)	1-(2, 2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.51	536 (M + H) ⁺

表 1 B - 4

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(31)	1-(2-フェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.34	460 (M+H) ⁺
2(32)	1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.17	398 (M+H) ⁺
2(33)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.09	515 (M+H) ⁺
2(34)	1-(2-フランイルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.02	380 (M+H) ⁺
2(35)	1-(2-テトラヒドロフランイルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.91	384 (M+H) ⁺
2(36)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.18	443 (M+H) ⁺
2(37)	1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.13	390 (M+H) ⁺
2(38)	1-(2, 2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.42	480 (M+H) ⁺
2(39)	1-(2-フェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.18	404 (M+H) ⁺
2(40)	1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.92	342 (M+H) ⁺

表 1 B - 5

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(41)	1-(2-テトラヒドロフランメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルペンチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	C	APCI (Pos., 40 V)	13.3	454 (M+H) ⁺
2(42)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルペンチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.48	513 (M+H) ⁺
2(43)	1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルペンチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.42	460 (M+H) ⁺
2(44)	1-(2, 2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルペンチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	17.0	550 (M+H) ⁺ , 400, 293, 181
2(45)	1-(2-フェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルペンチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.47	474 (M+H) ⁺
2(46)	1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルペンチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.3	412 (M+H) ⁺
2(47)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルペンチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	13.9	529 (M+H) ⁺ , 464, 370, 220
2(48)	1-(2-テトラヒドロフランメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.38	468 (M+H) ⁺
2(49)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.55	527 (M+H) ⁺
2(50)	1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	16.5	474 (M+H) ⁺ , 310, 201

表 1 B - 6

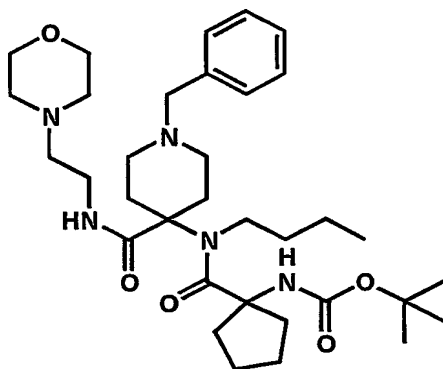
実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(51)	1-(2, 2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.7	564 (M + H) ⁺
2(52)	1-(2-フェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	16.9	488 (M + H) ⁺ , 324, 217
2(53)	1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	C	APCI (Pos., 40 V)	14.0	426 (M + H) ⁺ , 262
2(54)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.3	543 (M + H) ⁺
2(55)	1-(2-フランイルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.72	318 (M + H) ⁺
2(56)	1-(2-テトラヒドロフランイルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.59	322 (M + H) ⁺
2(57)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.96	381 (M + H) ⁺
2(58)	1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.87	328 (M + H) ⁺
2(59)	1-(2, 2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.16	418 (M + H) ⁺
2(60)	1-(2-フェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.94	342 (M + H) ⁺

表 1 B - 7

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(61)	1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	6.6	280 (M+H) ⁺
2(62)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.83	397 (M+H) ⁺
2(63)	(3S)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-((2R)-2-ベンジルオキシ-1, 3-プロパノ)-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	D	APCI (Pos., 40 V)	3.90	532 (M+H) ⁺
2(64)	(3R)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-(2-チアプロパノ)-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	D	APCI (Pos., 40 V)	4.16	444 (M+H) ⁺ , 398

参考例 7 :

- 5 1-ベンジル-4-[N-ブチル-N-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンチルカルボニル]アミノ-4-[(2-モルホリノエチル)アミノ]カルボニルピペリジン

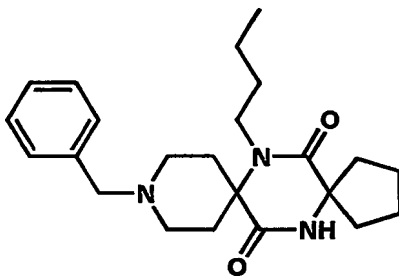


1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸 (2.

- 0 g)、1-ベンジルピペリドン (1.6 ml) および n-ブチルアミン (1.1 ml) のメタノール (70 ml) 溶液に、2-モルホリノエチルイソシアニド (1.2 ml) を加え、60℃で一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。希釈液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、標題の粗生成物 (2.03 g) をろ取した。これは精製することなく次の反応に用いた。

実施例 3 :

- 10 1-ブチル-2,5-ジオキソ-3,3-ブタノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン



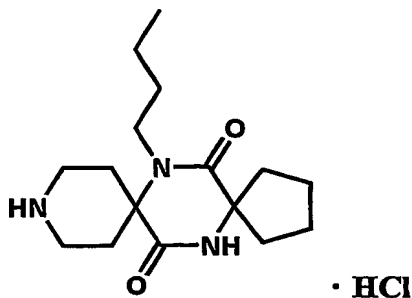
- 参考例 7 で製造した化合物 (1.56 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えた。混合溶液を 15 分間撹拌し、さらに室温で一晩撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、撹拌後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、ろ取して以下の物性値を有する標題化合物 (674 mg) を得た。

TLC : 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 20 NMR (CD₃OD) : δ 7.34-7.27 (m, 5H), 3.58 (s, 2H), 2.86-2.84 (m, 4H), 2.30-2.11 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 8H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 4 :

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3,3-ブタノー-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



5

実施例 3 で製造した化合物 (674 mg) のエタノール (18 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、20%水酸化パラジウム炭素 (135 mg) を加えた。混合物を水素雰囲気下、45℃で一晩攪拌した。反応混合物を放冷後、アルゴン置換し、セライト (登録商標) をろ過した。ろ液に 4 N 塩酸 / 酢酸エチル (1 ml) を加え、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (569 mg) を得た。

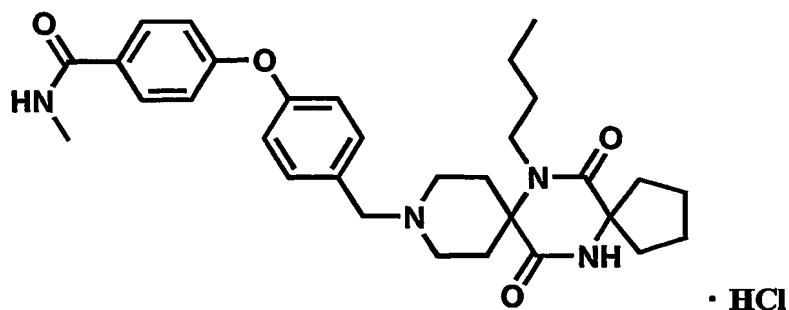
TLC : 0.60 (t-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;
 NMR (CD₃OD) : δ 3.83-3.73 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 2.38-2.22 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

15

実施例 5 :

1-ブチル-2,5-ジオキソ-3,3-ブタノー-9-[4-(4-メチルカルバモイルフェノキシ)ベンジル]-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

20



- 実施例 4 で製造した化合物 (100 mg) および 4-(4-メチルカルバモイルフェノキシ)ベンズアルデヒド (85 mg) を 1% 酢酸/ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に溶解し、2 時間攪拌後、水素化トリアセトキシ
- 5 ホウ素ナトリウム (96 mg) を加えた。混合物を一晩攪拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=30:1→15:1) で精製し、4N 塩酸/酢酸エチル (1 ml) を加え、濃縮した。得られた固体を t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、ろ取して以下の物性値を有する標題化合物 (121 mg) を得た。
- 10 T L C : 0.51 (酢酸エチル:メタノール=4:1) ;
- NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.89 (br-s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (br-d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 2.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 2H),
- 15 1.34-1.20 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

製剤例 1 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- 20 ・ (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3,4-(2-チアプロパノ)-9-[(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)メチル]-1,4,9-

トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩	……5.0 g
・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	……0.2 g
・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	……0.1 g
・微結晶セルロース	……4.7 g

5

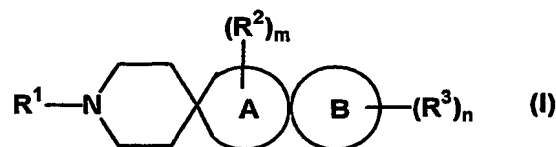
製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m l ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 2 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 0 0 本を得た。

10	・ (3 R) - 1 - プチル - 2, 5 - ジオキソ - 3, 4 - (2 - チアプロパノ) - 9 - [(1, 4 - ベンゾジオキサ - 6 - イル) メチル] - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩	……2.0 g
	・ マンニトール	……20 g
	・ 蒸留水	……500 m l

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 [式中、 R^1 は、

(1)水素原子、

(2)C 1～18アルキル基、

(3)C 2～18アルケニル基、

(4)C 2～18アルキニル基、

10 (5)-COR⁶、

(6)-CONR⁷R⁸、

(7)-COOR⁹、

(8)-SO₂R¹⁰、

(9)-COCOR¹¹、

15 (10)-CONR¹²COR¹³、

(11)Cyc 1、または

(12)(a)ハロゲン原子、(b)-CONR⁷R⁸、(c)-COOR⁹、(d)-OR¹⁴、(e)

-SR¹⁵、(f)-NR¹⁶R¹⁷、(g)-NR¹⁸COR¹⁹、(h)-SO₂NR²⁰R²¹、

(i)-OCOR²²、(j)-NR²³SO₂R²⁴、(k)-NR²⁵COOR²⁶、(l)-NR

20 ²⁷CONR²⁸R²⁹、(m)Cyc 1、(n)ケト基および(o)-N(SO₂R²⁴)₂か

ら任意に選択される1～5個の基によって置換された、C 1～18アルキル基、C 2～18アルケニル基またはC 2～18アルキニル基を表わし、

R⁶～R⁹、R¹¹～R²¹、R²³、R²⁵およびR²⁷～R²⁹はそれぞれ独立して、

(1)水素原子、

- (2) C 1 ~ 8 アルキル基、
 (3) C 2 ~ 8 アルケニル基、
 (4) C 2 ~ 8 アルキニル基、
 (5) C y c 1、または
- 5 (6)(a) C y c 1、(b) ハロゲン原子、(c) $-OR^{30}$ 、(d) $-SR^{31}$ 、(e) $-NR^{32}R^3$ 、
 (f) $-COOR^{34}$ 、(g) $-CONR^{35}R^{36}$ 、(h) $-NR^{37}COR^{38}$ 、(i) $-NR^{39}SO_2R^{40}$ および (j) $-N(SO_2R^{40})_2$ から任意に選択される 1 ~ 5 個の
 基によって置換された、C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基、また
 は C 2 ~ 8 アルキニル基を表わすか、
- 10 R^7 と R^8 、 R^{20} と R^{21} 、 R^{28} と R^{29} は一緒になって、各々 (1) C 2 ~ 6 アル
 キレン基、(2) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-O-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$
 一、(3) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-S-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、ま
 たは (4) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-NR^{195}-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$
 を表わし、
- 15 R^{195} は、水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基に
 よって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わし、
 R^{10} 、 R^{22} 、 R^{24} および R^{26} はそれぞれ独立して、
 (1) C 1 ~ 8 アルキル基、
 (2) C 2 ~ 8 アルケニル基、
 (3) C 2 ~ 8 アルキニル基、
 (4) C y c 1、または
- 20 (5)(a) C y c 1、(b) ハロゲン原子、(c) $-OR^{30}$ 、(d) $-SR^{31}$ 、(e) $-NR^{32}R^3$ 、
 (f) $-COOR^{34}$ 、(g) $-CONR^{35}R^{36}$ 、(h) $-NR^{37}COR^{38}$ 、(i) $-NR^{39}SO_2R^{40}$ および (j) $-N(SO_2R^{40})_2$ から任意に選択される 1 ~ 5 個の
 25 基によって置換された、C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基、また
 は C 2 ~ 8 アルキニル基を表わし、

$R^{30} \sim R^{37}$ および R^{39} は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～8 アルキル基、C y c 1、または C y c 1 によって置換された C 1～8 アルキル基を表わすか、

- R^{35} と R^{36} は一緒になって、(1) C 2～6 アルキレン基、(2) — (C 2～6 アルキレン基) — O — (C 2～6 アルキレン基) —、(3) — (C 2～6 アルキレン基) — S — (C 2～6 アルキレン基) —、または (4) — (C 2～6 アルキレン基) — NR^{196} — (C 2～6 アルキレン基) — を表わし、

R^{196} は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、

- 10 R^{38} および R^{40} はそれぞれ独立して、C 1～8 アルキル基、C y c 1、または C y c 1 によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、

C y c 1 は、C 3～15 の単環炭素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ炭素環、または 1～4 個の窒素原子、1～3 個の酸素原子および／または 1～3 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環複素環、あるいは二環、

- 15 三環式の縮合あるいはスピロ複素環を表わし、

C y c 1 は 1～5 個の R^{51} によって置換されていてもよく、

R^{51} は、

- (1) C 1～8 アルキル基、
(2) C 2～8 アルケニル基、
20 (3) C 2～8 アルキニル基、
(4) ハロゲン原子、
(5) ニトロ基、
(6) トリフルオロメチル基、
(7) トリフルオロメトキシ基、
25 (8) シアノ基、
(9) ケト基、

- (10) C y c 2
- (11) —OR⁵²、
- (12) —SR⁵³、
- (13) —NR⁵⁴R⁵⁵、
- 5 (14) —COOR⁵⁶、
- (15) —CONR⁵⁷R⁵⁸、
- (16) —NR⁵⁹COR⁶⁰、
- (17) —SO₂NR⁶¹R⁶²、
- (18) —OCOR⁶³、
- 10 (19) —NR⁶⁴SO₂R⁶⁵、
- (20) —NR⁶⁶COOR⁶⁷、
- (21) —NR⁶⁸CONR⁶⁹R⁷⁰、
- (22) —B (OR⁷¹)₂、
- (23) —SO₂R⁷²、
- 15 (24) —N (SO₂R⁷²)₂、または
- (25)(a)ハロゲン原子、(b)C y c 2、(c)—OR⁵²、(d)—SR⁵³、(e)—NR⁵⁴R⁵⁵、(f)—COOR⁵⁶、(g)—CONR⁵⁷R⁵⁸、(h)—NR⁵⁹COR⁶⁰、(i)—SO₂NR⁶¹R⁶²、(j)—OCOR⁶³、(k)—NR⁶⁴SO₂R⁶⁵、(l)—NR⁶⁶COOR⁶⁷、(m)—NR⁶⁸CONR⁶⁹R⁷⁰、(n)—B (OR⁷¹)₂、(o)—SO₂R⁷²、(p)—N (SO₂R⁷²)₂および(q)ケト基から任意に選択される1～5個の
- 20 基によって置換された、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、
- R⁵²～R⁶²、R⁶⁴、R⁶⁶およびR⁶⁸～R⁷¹はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)C y c 2、または(6)C y c 2、—OR⁷³、—COOR⁷⁴、または—NR⁷⁵R⁷⁶によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、

またはC 2～8アルキニル基を表わすか、

- R⁵⁷とR⁵⁸、R⁶¹とR⁶²、R⁶⁹とR⁷⁰は一緒になって、(1)C 2～6アルキレン基、(2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)－、(3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)－、または
- 5 (4)－(C 2～6アルキレン基)－NR¹⁹⁷－(C 2～6アルキレン基)－を表わし、

R¹⁹⁷は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

- R⁶³、R⁶⁵、R⁶⁷およびR⁷²はそれぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、
- 10 (2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)C y c 2、または(5) C y c 2、－OR⁷³、－COOR⁷⁴、または－NR⁷⁵R⁷⁶によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

- R⁷³～R⁷⁶はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキル基、C y c 2、
- 15 またはC y c 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、
- C y c 2はC y c 1と同じ意味を表わし、C y c 2は1～5個のR⁷⁷によって置換されていてもよく、

R⁷⁷は、

- (1)C 1～8アルキル基、
- 20 (2)ハロゲン原子、
- (3)ニトロ基、
- (4)トリフルオロメチル基、
- (5)トリフルオロメトキシ基、
- (6)シアノ基、
- 25 (7)－OR⁷⁸、
- (8)－NR⁷⁹R⁸⁰、

- (9) $-\text{COOR}^{81}$ 、
 (10) $-\text{SR}^{82}$ 、
 (11) $-\text{CONR}^{83}\text{R}^{84}$ 、
 (12) C 2 ～ 8 アルケニル基、
 5 (13) C 2 ～ 8 アルキニル基、
 (14) ケト基、
 (15) C y c 6、
 (16) $-\text{NR}^{161}\text{COR}^{162}$ 、
 (17) $-\text{SO}_2\text{NR}^{163}\text{R}^{164}$ 、
 10 (18) $-\text{OCOR}^{165}$ 、
 (19) $-\text{NR}^{166}\text{SO}_2\text{R}^{167}$ 、
 (20) $-\text{NR}^{168}\text{COOR}^{169}$ 、
 (21) $-\text{NR}^{170}\text{CONR}^{171}\text{R}^{172}$ 、
 (22) $-\text{SO}_2\text{R}^{173}$ 、
 15 (23) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{167})_2$ 、または
 (24)(a) ハロゲン原子、(b) $-\text{OR}^{78}$ 、(c) $-\text{NR}^{79}\text{R}^{80}$ 、(d) $-\text{COOR}^{81}$ 、(e) $-\text{SR}^{82}$ 、(f) $-\text{CONR}^{83}\text{R}^{84}$ 、(g) ケト基、(h) C y c 6、(i) $-\text{NR}^{161}\text{COR}^{162}$ 、(j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{163}\text{R}^{164}$ 、(k) $-\text{OCOR}^{165}$ 、(l) $-\text{NR}^{166}\text{SO}_2\text{R}^{167}$ 、(m) $-\text{NR}^{168}\text{COOR}^{169}$ 、(n) $-\text{NR}^{170}\text{CONR}^{171}\text{R}^{172}$ 、(o) $-\text{SO}_2\text{R}^{173}$ および (p) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{167})_2$ から任意に選択される基によって置換された、C 1 ～ 8 アルキル基、C 2 ～ 8 アルケニル基、または C 2 ～ 8 アルキニル基を表わし、
 $\text{R}^{78} \sim \text{R}^{84}$ 、 $\text{R}^{161} \sim \text{R}^{164}$ 、 R^{166} 、 R^{168} および $\text{R}^{170} \sim \text{R}^{172}$ はそれぞれ独立して、(a) 水素原子、(b) C 1 ～ 8 アルキル基、(c) C 2 ～ 8 アルケニル基、
 25 (d) C 2 ～ 8 アルキニル基、(e) C y c 6、(f) C y c 6、 $-\text{OR}^{174}$ 、 $-\text{COOR}^{175}$ 、 $-\text{NR}^{176}\text{R}^{177}$ 、または $-\text{CONR}^{178}\text{R}^{179}$ によって置換された C

1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わすか、

R^{83} と R^{84} 、 R^{163} と R^{164} 、 R^{171} と R^{172} は一緒になって、(1)C 2～6アルキレン基、(2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)

- 5 ー、(3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)ー、または(4)－(C 2～6アルキレン基)－ NR^{198} －(C 2～6アルキレン基)ーを表わし、

R^{198} は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

- 10 R^{165} 、 R^{167} 、 R^{169} および R^{173} はそれぞれ独立して、(a)C 1～8アルキル基、(b)C 2～8アルケニル基、(c)C 2～8アルキニル基、(d)C y c 6、または(e)C y c 6、－ OR^{174} 、－ $COOR^{175}$ 、－ $NR^{176}R^{177}$ 、または－ $CONR^{178}R^{179}$ によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

- 15 R^{174} ～ R^{177} はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C y c 6、または(4)C y c 6によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、

R^{178} と R^{179} は一緒になって、(1)C 2～6アルキレン基、(2)－(C 2～6アルキレン基)－O－(C 2～6アルキレン基)ー、(3)－(C 2～6アルキレン基)－S－(C 2～6アルキレン基)ー、または(4)－(C 2～6アルキレン基)－ NR^{199} －(C 2～6アルキレン基)ーを表わし、

- 20 R^{199} は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

C y c 6は、C 3～8の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わし、C y c 6は1～5個の R^{180} によって置換されていてもよく、

- 25

R^{180} は、

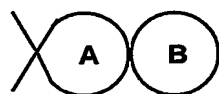
- (1) C 1 ~ 8 アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) ニトロ基、
- 5 (4) トリフルオロメチル基、
- (5) トリフルオロメトキシ基、
- (6) シアノ基、
- (7) $-OR^{181}$ 、
- (8) $-NR^{182}R^{183}$ 、
- 10 (9) $-COOR^{184}$ 、
- (10) $-SR^{185}$ 、または
- (11) $-CONR^{186}R^{187}$ を表わし

$R^{181} \sim R^{187}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1 ~ 8 アルキル基、(3)フェニル基、または(4)フェニル基によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基を

15 表わすか、

R^{182} と R^{183} 、 R^{186} と R^{187} は一緒になって、(1)C 2 ~ 6 アルキレン基、
(2) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基}) - O - (C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基}) -$ 、(3) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基}) - S - (C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基}) -$ 、または(4) $-(C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基}) - NR^{200} - (C 2 \sim 6 \text{ アルキレン基}) -$ を表わし、

20 R^{200} は、水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基を表わし、



は、A環とB環が (i) 共有原子 2 個で結合する縮合二環、

または (ii) スピロ結合するスピロ環を表わし、

A環は (i) C 5、6 の飽和あるいは一部飽和の炭素環、または (ii) 窒素原子、

25 酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5

または 6 員の飽和あるいは一部飽和の複素環を表わし、

B 環は (i) C 4 ~ 7 の飽和あるいは一部飽和の炭素環、または (ii) 窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員の飽和あるいは一部飽和の複素環を表わし、

5 R²は、

(1)ケト基、

(2)チオケト基、

(3)C 1 ~ 8 アルキル基、

(4)C 2 ~ 8 アルケニル基、

10 (5)C 2 ~ 8 アルキニル基、

(6)-OR⁹⁰、

(7)Cyc 3、または

(8)(a)ハロゲン原子、(b)-OR⁹⁰、(c)-SR⁹¹、(d)-NR⁹²R⁹³、(e)-COR⁹⁴、(f)-CONR⁹⁵R⁹⁶、(g)-NR⁹⁷COR⁹⁸、(h)-SO₂NR⁹⁹R¹⁰⁰、

15 (i)-OCOR¹⁰¹、(j)-NR¹⁰²SO₂R¹⁰³、(k)-NR¹⁰⁴COOR¹⁰⁵、

(l)-NR¹⁰⁶CONR¹⁰⁷R¹⁰⁸、(m)Cyc 3、(n)ケト基および(o)-N(SO₂R¹⁰³)₂から任意に選択された基によって置換された、C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基またはC 2 ~ 8 アルキニル基を表わし、

R⁹⁰ ~ R¹⁰⁰、R¹⁰²、R¹⁰⁴およびR¹⁰⁶ ~ R¹⁰⁸はそれぞれ独立して、(1)

20 水素原子、(2)C 1 ~ 8 アルキル基、(3)C 2 ~ 8 アルケニル基、(4)C 2 ~ 8 アルキニル基、(5)Cyc 3、または(6)Cyc 3によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基、またはC 2 ~ 8 アルキニル基を表わすか、

R⁹⁵とR⁹⁶、R⁹⁹とR¹⁰⁰、R¹⁰⁷とR¹⁰⁸は一緒になって、(1)C 2 ~ 6 アルキレン基、(2)-(C 2 ~ 6 アルキレン基)-O-(C 2 ~ 6 アルキレン基)

25 -、(3)-(C 2 ~ 6 アルキレン基)-S-(C 2 ~ 6 アルキレン基)-、または(4)-(C 2 ~ 6 アルキレン基)-NR²⁰²-(C 2 ~ 6 アルキレン基)-

を表わし、

R^{202} は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

- R^{101} 、 R^{103} および R^{105} はそれぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)
 5 C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、または(4)C y c 3またはC y c 3によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

C y c 3はC y c 1と同じ意味を表わし、C y c 3は1～5個の R^{109} によって置換されていてもよく、

- 10 R^{109} は R^{51} と同じ意味を表わし、

R^3 は、

- (1)C 1～8アルキル基、
 (2)C 2～8アルケニル基、
 (3)C 2～8アルキニル基、
 15 (4)–COOR¹²⁰、
 (5)–CONR¹²¹R¹²²、
 (6)C y c 4、
 (7)–OR¹²³、
 (8)–COR¹³¹、

- 20 (9)–SO₂R¹³³、または

(10)(a)ハロゲン原子、(b)シアノ基、(c)C y c 4、(d)–COOR¹²⁰、(e)–CONR¹²¹R¹²²、(f)–OR¹²³、(g)–SR¹²⁴、(h)–NR¹²⁵R¹²⁶、(i)–NR¹²⁷COR¹²⁸、(j)–SO₂NR¹²⁹R¹³⁰、(k)–OCOR¹³¹、(l)–NR¹³²SO₂R¹³³、(m)–NR¹³⁴COOR¹³⁵、(n)–NR¹³⁶CONR¹³⁷R¹³⁸

- 25 および(o)ケト基から任意に選択される基によって置換された、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基を表わし、

$R^{120} \sim R^{130}$ 、 R^{132} 、 R^{134} 、および $R^{136} \sim R^{138}$ はそれぞれ独立して、
 (1)水素原子、(2) $C1 \sim 8$ アルキル基、(3) $C2 \sim 8$ アルケニル基、(4) $C2 \sim 8$
 アルキニル基、(5) $Cyc4$ 、または(6) $Cyc4$ 、ハロゲン原子、 $-OR^{148}$ 、
 $-SR^{149}$ 、 $-COOR^{150}$ 、または $-NHCOR^{141}$ によって置換された C
 5 $1 \sim 8$ アルキル基、 $C2 \sim 8$ アルケニル基、または $C2 \sim 8$ アルキニル基を
 表わすか、

R^{121} と R^{122} 、 R^{129} と R^{130} 、 R^{137} と R^{138} は一緒になって、(1) $C2 \sim 6$
 アルキレン基、(2) $-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-O-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン}$
 基) $-$ 、(3) $-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-S-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-$ 、
 10 または(4) $-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})-NR^{202}-(C2 \sim 6 \text{ アルキレン基})$
 $-$ を表わし、

R^{202} は、水素原子、 $C1 \sim 8$ アルキル基、フェニル基、またはフェニル基に
 よって置換された $C1 \sim 8$ アルキル基を表わし、

R^{131} 、 R^{133} 、および R^{135} はそれぞれ独立して、(1) $C1 \sim 8$ アルキル基、
 15 (2) $C2 \sim 8$ アルケニル基、(3) $C2 \sim 8$ アルキニル基、(4) $Cyc4$ 、または(5)
 $Cyc4$ 、ハロゲン原子、 $-OR^{148}$ 、 $-SR^{149}$ 、 $-COOR^{150}$ 、または
 $-NHCOR^{141}$ によって置換された $C1 \sim 8$ アルキル基、 $C2 \sim 8$ アルケニ
 ル基、または $C2 \sim 8$ アルキニル基を表わし、

R^{141} は(1) $C1 \sim 8$ アルキル基、(2) $C2 \sim 8$ アルケニル基、(3) $C2 \sim 8$ アル
 20 キニル基、(4) $Cyc4$ 、または(5) $Cyc4$ によって置換された $C1 \sim 8$ アル
 キル基、 $C2 \sim 8$ アルケニル基、または $C2 \sim 8$ アルキニル基を表わし、

$R^{148} \sim R^{150}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2) $C1 \sim 8$ アルキル基、(3)
 $C2 \sim 8$ アルケニル基、(4) $C2 \sim 8$ アルキニル基、(5) $Cyc4$ 、または(6) C
 $y c 4$ によって置換された $C1 \sim 8$ アルキル基、 $C2 \sim 8$ アルケニル基、ま
 25 たは $C2 \sim 8$ アルキニル基を表わし、

$Cyc4$ は $Cyc1$ と同じ意味を表わし、 $Cyc4$ は1～5個の R^{144} によっ

て置換されていてもよく、

R^{144} は R^{51} と同じ意味を表わし、

mは0～5を表わし、

nは0～5を表わし、

- 5 mが2～5の場合、m個の R^2 は互いに同一でも異なってもよく、nが2～5の場合、n個の R^3 は互いに同一でも異なってもよい。]で示されるスピロ複素環誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、またはそれらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩。

10 2. 化合物が

- (1) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 4-(2-チアプロパノ)-9-[(1, 4-ベンゾジオキサ-6-イル) メチル]-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (2) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 4-(2-チアプロパノ)-9-[(4-フェノキシフェニル) メチル]-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 15 (3) (3S)-1-(2-メチルプロピル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 20 (4) (3S)-1-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (5) (3S)-1-(2, 2-ジフェニルプロピル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 25 (6) 1-(2-フラニルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-

- 9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
(7) 1- (2-テトラヒドロフラニルメチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-
プロパノ-9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 5 (8) 1- (2- (3-インドール) エチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-
プロパノ-9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
(9) 1, 9-ジベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-1, 4,
9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 10 (10) 1- (2, 2-ジフェニルエチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロ
パノ-9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
(11) 1- (2-フェニルエチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-
9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
(12) 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-ベンジル
15 -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
(13) 1- (1-ベンジル-3-ピロリジニル) -2, 5-ジオキソ-3,
4-プロパノ-9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン
デカン、
(14) 1- (2-テトラヒドロフラニルメチル) -2, 5-ジオキソ-3,
20 4-プロパノ-9- (2-フェニルエチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ
[5. 5] ウンデカン、
(15) 1- (2- (3-インドール) エチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-
プロパノ-9- (2-フェニルエチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.
5] ウンデカン、
- 25 (16) 1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9- (2-フ
ェニルエチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(17) 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (2-フェニルエチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(18) 1 - (2-フェニルエチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (2-フェニルエチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(19) 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (2-フェニルエチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(20) 1 - (1-ベンジル-3-ピロリジニル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (2-フェニルエチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(21) 1 - (2-フラニルメチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (3-フェニルプロピル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(22) 1 - (2-テトラヒドロフラニルメチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (3-フェニルプロピル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(23) 1 - (2 - (3-インドール) エチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (3-フェニルプロピル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(24) 1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (3-フェニルプロピル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(25) 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (3-フェニルプロピル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(26) 1 - (2-フェニルエチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ

ー 9ー (3ーフェニルプロピル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ [5. 5]
ウンデカン、

(27) 1ープロピルー 2, 5ージオキソー 3, 4ープロパノー 9ー (3ーフェ
ニルプロピル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

5 (28) 1ー (1ーベンジルー 3ーピロリジニル)ー 2, 5ージオキソー 3,
4ープロパノー 9ー (3ーフェニルプロピル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピ
ロ [5. 5] ウンデカン、

(29) 1ー (2ーフラニルメチル)ー 2, 5ージオキソー 3, 4ープロパノ
ー 9ー (4ーフェニルブチル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ [5. 5] ウ
10 ンデカン、

(30) 1ー (2ーテトラヒドロフラニルメチル)ー 2, 5ージオキソー 3,
4ープロパノー 9ー (4ーフェニルブチル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ
[5. 5] ウンデカン、

(31) 1ー (2ー (3ーインドール) エチル)ー 2, 5ージオキソー 3, 4
15 ープロパノー 9ー (4ーフェニルブチル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ [5.
5] ウンデカン、

(32) 1ーベンジルー 2, 5ージオキソー 3, 4ープロパノー 9ー (4ーフ
ェニルブチル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(33) 1ー (2, 2ージフェニルエチル)ー 2, 5ージオキソー 3, 4ーブ
20 ロパノー 9ー (4ーフェニルブチル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ [5.
5] ウンデカン、

(34) 1ー (2ーフェニルエチル)ー 2, 5ージオキソー 3, 4ープロパノ
ー 9ー (4ーフェニルブチル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ [5. 5] ウ
ンデカン、

25 (35) 1ープロピルー 2, 5ージオキソー 3, 4ープロパノー 9ー (4ーフ
ェニルブチル)ー 1, 4, 9ー トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

- (36) 1- (1-ベンジル-3-ピロリジニル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9- (4-フェニルブチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (37) 1- (2-フラニルメチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (38) 1- (2-テトラヒドロフラニルメチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (39) 1- (2- (3-インドール) エチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (40) 1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (41) 1- (2, 2-ジフェニルエチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (42) 1- (2-フェニルエチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (43) 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-フェニル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (44) 1- (2-テトラヒドロフラニルメチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9- (5-フェニルペンチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (45) 1- (2- (3-インドール) エチル) -2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9- (5-フェニルペンチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (46) 1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9- (5-フ

- エニルペンチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (47) 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (5-フェニルペンチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 5 (48) 1 - (2-フェニルエチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (5-フェニルペンチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (49) 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (5-フェニルペンチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 10 (50) 1 - (1-ベンジル-3-ピロリジニル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (5-フェニルペンチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (51) 1 - (2-テトラヒドロフラニルメチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (6-フェニルヘキシル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 15 (52) 1 - (2 - (3-インドール) エチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (6-フェニルヘキシル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (53) 1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (6-フェニルヘキシル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 20 (54) 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (6-フェニルヘキシル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (55) 1 - (2-フェニルエチル) - 2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9 - (6-フェニルヘキシル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 25

- (56) 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (57) 1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピ
5 ロ [5. 5] ウンデカン、
- (58) 1-(2-フラニルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (59) 1-(2-テトラヒドロフラニルメチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデ
10 カン、
- (60) 1-(2-(3-インドール)エチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (61) 1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-
15 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (62) 1-(2, 2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (63) 1-(2-フェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (64) 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-
20 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (65) 1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-メチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (66) (3 S)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-((2 R)-2-ベンジルオキシ-1, 3-プロパノ)-9-(6-フェニルヘキシル)

ー1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(67) (3R)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3, 4-(2-チアプロパノ)-9-(6-フェニルヘキシル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

5 (68) 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 3-ブタノ-9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(69) 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 3-ブタノ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、または

10 (70) 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 3-ブタノ-9-[4-(4-メチルカルバモイルフェノキシ)ベンジル]-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩である請求の範囲1記載のスピロ複素環誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、またはそれらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩。

15

3. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

20 4. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するケモカイン/ケモカイン受容体の作用の制御剤。

25 5. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシ

- ドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫
- 5 症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤。

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Spiroheterocycle derivatives and medicament containing
the derivative as active ingredient

<130> ONF-4364PCT

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forward primer
hCCR5Xba1

<400> 1

agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer
hCCR5Xba1

<400> 2

agctagtcta gaggcaca ctctgactgg gtcacca

37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/10828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/20, 471/10, A61K31/527, A61P11/06, 17/00, 11/00,
13/12, 1/16, 19/02, 29/00, 17/06, 27/06, 27/02, 9/00,
25/00, 1/04, 31/00, 3/10, 37/00, 37/06, 35/04, 31/18, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/20, 471/10, A61K31/527

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2002-348288 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 December, 2002 (04.12.02), (Family: none)	1-5
X A	Chemical abstracts, 2000, Vol.132, No.12, 145995g & Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2000, Vol.10, No.1, pages 125 to 129	1,3-5 2
X A	Chemical abstracts, 1998, Vol.128, No.13, 154093f, compound I & HU 76345 A	1,3 2,4,5
X A	JP 57-014588 A (Kanto Ishi Pharmaceutical Kabushiki Kaisha), 25 January, 1982 (25.01.82), Formula (II); page 2, lower left column; lines 2 to 3 (Family: none)	1,3-5 2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	---

Date of the actual completion of the international search
21 January, 2003 (21.01.03)

Date of mailing of the international search report
12 February, 2003 (12.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10828

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 57-014590 A (Kanto Ishi Pharmaceutical Kabushiki Kaisha), 25 January, 1982 (25.01.82), Formula (II); page 2, lower right column, line 2 (Family: none)	1, 3-5 2
X A	YAMATO Masatoshi et al., Synthesis and structure- activity relationship of spiro[isochroman- piperidine] analogs for inhibition of histamine release. II, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1981, Vol.29, No.12, pages 3494 to 3498, table I.	1, 3-5 2
X A	JP 55-143980 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 November, 1980 (10.11.80), Claims (Family: none)	1, 3-5 2
X A	JP 49-049977 A (Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 May, 1974 (15.05.74), Example 8; page 2, upper left column, lines 2 to 3 (Family: none)	1, 3-5 2
X A	Chemical abstracts, 1966, Vol.64, 8204h, 8205a-h, 8206a-f, compound (I) & NL 62004628 A	1 2-5
X A	Chemical abstracts, 1972, Vol.77, 48151s, compound IV, & Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 1972, Vol.25, No.2, pages 163 to 167	1 2-5
X A	US 2001/039286 A1 (Merck & Co., Inc.), 08 November, 2001 (08.11.01), Compound; example 20 ¹⁰ , abstract (Family: none)	1, 3-5 2
A	WO 01/58867 A2 (Astrazeneca AB), 16 August, 2001 (16.08.01), Claims; pages 17 to 21 & AU 2001032568 A	1-5
X A	WO 01/09138 A2 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.), 08 February, 2001 (08.02.01), Claims & US 2002/119973 A1 & EP 1204665 A2 & BR 2000013065 A & US 2002/169155 A1	1 2-5
X A	WO 02/13824 A1 (Merck & Co., Inc.), 21 February, 2002 (21.02.02), Claims & AU 2001083345 A & US 2002/049222 A1	1 2-5
X A	JP 2001-278886 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 October, 2001 (10.10.01), Claims (Family: none)	1 2-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10828

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/25200 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 April, 2001 (12.04.01), Claims & JP 2001-302633 A & BR 2000014428 A & EP 1220842 A1 & NO 2002001450 A	1 2-5
X A	WO 00/66551 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 November, 2000 (09.11.00), Claims & JP 2001-011073 A & EP 1180513 A1	1 2-5
X A	US 5962462 A (Merck & Co., Inc.), 05 October, 1999 (05.10.99), Claims (Family: none)	1 2-5
X A	WO 98/25605 A1 (Merck & Co., Inc.), 18 June, 1998 (18.06.98), Claims & AU 9858033 A	1 2-5
X A	WO 00/42852 A1 (SmithKline Beecham Corp.), 27 July, 2000 (27.07.00), Claims & EP 1146790 A1 & JP 2002-535256 A	1 2-5
X A	WO 99/37651 A1 (Leukosite, Inc.), 29 July, 1999 (29.07.99), Claims & CA 2319077 A & AU 9923319 A1 & EP 1049700 A1 & JP 2002-501072 A & BR 9910144 A	1 2-5
X A	FINKE Paul E. et al., Antagonists of the human CCR5 receptor as anti-HIV-1 agents. Part 3: A proposed pharmacophore model for 1-[N-(methyl)- N-(phenylsulfonyl)amino]-2-(phenyl)-4-[4-(substitu ted)piperidin-1-yl]butanes, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, Vol.11, No.18, pages 2469 to 2473, particularly, table 1.	1 2-5
X A	MIRZADEGAN Tara et al., Identification of the binding site for a novel class of CCR2b chemokine receptor antagonists, Journal of Biological Chemistry, 2000, Vol.275, No.33, pages 25562 to 25571, particularly, Fig. 1.	1 2-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10828

There are a great number of documents reporting compounds corresponding to the general formula (I) as set forth in claim 1 and it is highly difficult to cite all of these documents.

In this international search report, therefore, those mainly reporting triazospiro[5.5]undecane derivatives represented by the general formula (I) or compounds having chemokine/chemokine receptor inhibitory effects are cited as prior art documents.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D471/20, 471/10, A61K31/527, A61P11/06, 17/00, 11/00, 13/12, 1/16, 19/02, 29/00, 17/06, 27/06, 27/02, 9/00, 25/00, 1/04, 31/00, 3/10, 37/00, 37/06, 35/04, 31/18, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D471/20, 471/10, A61K31/527

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP 2002-348288 A (小野薬品工業株式会社) 2002.12.04 (ファミリーなし)	1-5
X A	Chemical abstracts, 2000, Vol.132, No.12, 145995g &Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2000, Vol.10, No.1, pages 125-129	1,3-5 2
X A	Chemical abstracts, 1998, Vol.128, No.13, 154093f, 化合物 I 他 &HU 76345 A	1,3 2,4,5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.01.03

国際調査報告の発送日

12.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

3124

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 57-014588 A (関東医師製薬株式会社) 1982.01.25, 式(II), p.2左下欄1.2-3 (ファミリーなし)	1,3-5 2
X A	JP 57-014590 A (関東医師製薬株式会社) 1982.01.25, 式(II), p.2右下欄1.2 (ファミリーなし)	1,3-5 2
X A	YAMATO Masatoshi他, Synthesis and structure-activity relationship of spiro[isochroman-piperidine] analogs for inhibition of histamine release. II, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1981, Vol.29, No.12, pages 3494-3498, Table I.	1,3-5 2
X A	JP 55-143980 A (第一製薬株式会社) 1980.11.10, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1,3-5 2
X A	JP 49-049977 A (グレラン製薬株式会社) 1974.05.15, 実施例8, p.2左上欄1.2-3 (ファミリーなし)	1,3-5 2
X A	Chemical abstracts, 1966, Vol.64, 8204h, 8205a-h, 8206a-f, 化合物(I) &NL 65004628 A	1 2-5
X A	Chemical abstracts, 1972, Vol.77, 48151s, 化合物IV &Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 1972, Vol.25, No.2, pages 163-167	1 2-5
X A	US 2001/039286 A1 (MERCK & CO., INC.) 2001.11.08, 化合物Ex.20 ¹⁰ , ABSTRACT他 (ファミリーなし)	1,3-5 2
A	WO 01/58867 A2 (ASTRAZENECA AB) 2001.08.16, Claims, p.17-21 &AU 2001032568 A	1-5
X A	WO 01/09138 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 2001.02.08, CLAIMS他 &US 2002/119973 A1 &EP 1204665 A2 &BR 2000013065 A &US 2002/169155 A1	1 2-5
X A	WO 02/13824 A1 (MERCK & CO., INC.) 2002.02.21, CLAIMS他 &AU 2001083345 A &US 2002/049222 A1	1 2-5
X A	JP 2001-278886 A (第一製薬株式会社) 2001.10.10, 特許請求の範囲他 (ファミリーなし)	1 2-5
X A	WO 01/25200 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001.04.12, CLAIMS他 &JP 2001-302633 A &BR 2000014428 A &EP 1220842 A1 &NO 2002001450 A	1 2-5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 00/66551 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000.11.09 請求の範囲他 &JP 2001-011073 A &EP 1180513 A1	1 2-5
X A	US 5962462 A (MERCK & CO., INC.) 1999.10.05, CLAIMS他 (ファミリーなし)	1 2-5
X A	WO 98/25605 A1 (MERCK & CO., INC.) 1998.06.18, CLAIMS他 &AU 9858033 A	1 2-5
X A	WO 00/42852 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2000.07.27, CLAIMS他 &EP 1146790 A1 &JP 2002-535256 A	1 2-5
X A	WO 99/37651 A1 (LEUKOSITE, INC.) 1999.07.29, CLAIMS他 &CA 2319077 A &AU 9923319 A1 &EP 1049700 A1 &JP 2002-501072 A &BR 9910144 A	1 2-5
X A	FINKE Paul E. 他, Antagonists of the human CCR5 receptor as anti-HIV-1 agents. Part 3:- A proposed pharmacophore model for 1-[N-(methyl)-N-(phenylsulfonyl)amino]-2-(phenyl)-4-[4- (substituted)piperidin-1-yl]butanes, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, Vol.11, No.18, pages 2469-2473, 特にTable 1.	1 2-5
X A	MIRZADEGAN Tara他, Identification of the binding site for a novel class of CCR2b chemokine receptor antagonists, Journal of Biological Chemistry, 2000, Vol.275, No.33, pages 25562-25571, 特にFIG. 1.	1 2-5

請求の範囲1の一般式(I)に該当する化合物が記載された文献はきわめて多数存在し、それらを全て記載するのは非常に困難である。

したがって、この国際調査報告では、主に一般式(I)で示されるトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体、又は、ケモカイン/ケモカイン受容体制御作用を有するものを、先行技術文献として掲げた。